Über

Methylol-monochloracetamid, Methylol-trichloracetamid und Methylendiamin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im Mai 1905

von

Theodor Mauermayer

aus München.

MÜNCHEN

Druck von Val. Höfling. Lämmerstrafse Nr. 1

1905.

Über

Methylol-monochloracetamid, Methylol-trichloracetamid und Methylendiamin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

der

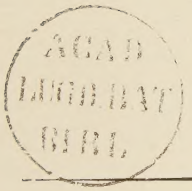
Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im Mai 1905

von

Theodor Mauermayer

aus München.



MÜNCHEN

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse Nr. 1

1905.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549027_0021

Meiner lieben Mutter gewidmet.

Theoretischer Teil.

I.

Die Anfangsglieder homologer Reihen besitzen häufig Eigenschaften, welche den höheren Gliedern fehlen oder in weit geringerem Mafse zukommen. Im Gegensatz zu ihren Homologen ist die Ameisensäure z. B. sehr leicht oxydierbar.

Die Ursache solcher Eigentümlichkeiten liegt bei den Anfangsgliedern mit einem C-Atom in der Anhäufung der reaktiven Gruppen oder Elemente um ein einzelnes Kohlenstoffatom, welches also durch keine Verkettung mit Elementen gleicher Art geschützt oder beschwert ist; das bedeutet eine erhöhte Reaktionsfähigkeit des Moleküls, die bis zur Unbeständigkeit gesteigert sein kann.

Ein Anfangsglied, welches besonders durch Ausnahmseigenschaften ausgezeichnet ist, finden wir bei den Aldehyden: den Formaldehyd.

Während die homologen Aldehyde mit Ammoniak zu Aldehydammoniaken zusammentreten, bildet Formaldehyd das Hexamethylentetramin, indem er wie auch mit NH_3-Substitutionsprodukten unter Abgabe seines Sauerstoffes reagiert.

Nur unter bestimmten Verhältnissen läfst er sich zwingen, Verbindungen vom Aldehydammoniaktypus: $>C<^{OH}_{NH_2}$ zu bilden. Diese Bedingungen gründen sich neben der Wahl des geeigneten Kondensationsmittels darauf, die Reaktionsfähigkeit des Ammoniaks durch Substitution herunterzudrücken.

Nach den bisher bekannten Beispielen ist hiezu der Ersatz von zwei H-Atomen durch Alkyle oder die Einführung von ein bis zwei Säureresten erforderlich. Es entstehen so die Amidomethylole: $R_2N—CH_2OH$.

Solche substituierte Aldehydammoniak-Verbindungen sind übrigens auch von den höheren Aldehyden bekannt und wurden gewöhnlich durch Einwirkung von je einem Molekül Aldehyd auf Säureamid dargestellt: $—C—CH<^{OH}_{NHR}$, z. B. aus Chloral und Acetamid (Benzamid,

Harnstoff)[1]) — $Cl_3C—CH(OH).NH.COCH_3$ ($—COC_6H_5$, $CONH_2$) Chloralacetamid; ebenso Chloral-dichloracetamid, Bromal-acetamid[2]) und Butyrochloral-acetamid (-benzamid)[3]). In gleicher Weise gewann R. Stollé[4]) aus Chloral und Benzhydrazid das Chloral-benzhydrazid: $Cl_3CCH(OH).NH.NH.COC_6H_5$, das Zwischenglied für die Anhydroverbindung $Cl_3C—CH=N.NH.COC_6H_5$. Ihm entspricht eine Verbindung des Benzophenons: $(C_6H_5)_2=C(OH).NH.NH.COC_6H_5$.

Meine Arbeit bezieht sich nun auf Säureamid-methylole von der Konstitution $H_2C<^{OH}_{NHCOR}$.

Nachdem in früheren Jahren Methylole von Phtalimid, Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff und Benzolsulfinid, welche bis auf das Derivat des Harnstoffs sämtliche Imidomethylole sind, erhalten worden waren, stellte Einhorn eine Reihe von Säureamidmethylolen dar und zeigte damit, dafs ihrer Bildung die Bedeutung einer allgemeinen Reaktion zukomme. Hiedurch erschlofs er der Forschung ein weites Gebiet, welches reiche Aussichten darbietet. Einhorn gewann mit Bischkopff aus Formaldehyd und Benzamid das Methylolbenzamid $C_6H_5CONHCH_2OH$ und wandte die Reaktion auch auf andere Amide an.

Es wurde mir die Aufgabe zuteil, mit der Untersuchung des Methylol-monochlor-acetamids und des Methylol-trichloracetamids die Bearbeitung dieses Gebietes zu eröffnen. Etwas später nahm Szelinski die Untersuchung des Methylolbenzamids in die Hand. Da diese Arbeit zuerst zum Abschlufs kam, möchte ich bezüglich eines Überblicks über das gesamte Gebiet der Amidomethylole auf sie verweisen.[5])

Methylolmono- und -trichloracetamid entstehen leicht nach der allgemeinen Methode aus Formaldehydlösung und Amid unter Zusatz von Alkali.

Der Versuch hat gezeigt, dafs das Kondensationsmittel gewissermafsen die Wärme vertreten kann. Je mehr Alkali man verwendet, desto weniger Wärmezufuhr ist nötig zur Durchführung der Reaktion — sie beginnt schliefslich schon bei gewöhnlicher Temperatur. Der Zusatz von Alkali (CO_3K_2) wurde bei einem Versuche von 0,2 g auf 0,005 g für 10 g Amid herabgemindert, wobei eine Temperatur von ca. 40° angewendet werden mufste. Die Alkalimenge kann also

---

1) Jacobsen, A. 157, 245. — 2) Schiff, Spez. J. 1879, 552. — 3) Schiff und Tanissari, B. 10, 1745. — 4) R. Stollé, J. pr. Ch. 70, 393. — 5) Szelinski, Dissertation, München 1904.

immerhin noch sehr klein genommen werden, wenn man wegen der Zersetzlichkeit der Methylole beim Erwärmen mit Basen keine zu hohe Temperatur zur Kondensation benutzen will.

Geringe Zusätze von Basen bei Umsetzungen mit Aldehyden sind mit grofsem Erfolge auch von Knövenagel[1]) angewendet worden und scheinen von vielvermögender Wirkung zu sein.

Die Konstitution der Methylole ergibt sich aus der Analogie derselben mit dem Methylolphtalimid, für welches Sachs den Konstitutionsbeweis geliefert hat.[2]) Die Alkoholstruktur des Methylolmonochloracetamids geht auch aus der Oxydation der Verbindung zum Aldehyd hervor:

$$ClCH_2CO.NHCH_2OH \longrightarrow ClCH_2CO.NH.C\langle{}^{H}_{O}.$$

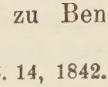
Diese Formylverbindung ist bemerkenswert wegen ihrer aufserordentlich reizenden Wirkung (in Dampfform oder Lösung) auf die Schleimhäute. Weder das Methylol noch das Amid und die Säure wirken so; der Chloracetaldehyd jedoch hat mit der Ähnlichkeit der Struktur ähnliche Wirkung: $ClCH_2CO.NH{-}CHO$; $ClCH_2{-}CHO$.

Ein weiterer Konstitutionsbeweis beruht auf den Umsetzungen des Methylolchloracetamids mit aromatischen Körpern. Es entstanden dabei (unter dem Einflufs von Säuren) acylierte Benzylamine nach der Gleichung:

$$ClCH_2CONHCH_2|OH + H|{-}C_6H_5 = H_2O + ClCH_2CONHCH_2{-}C_6H_5$$

oder

$$2\,ClCH_2CONHCH_2|OH + H_2|C_6H_4 = 2\,H_2O + (ClCH_2CONHCH_2)_2C_6H_4$$

Kernsubstitutionen gleicher Art wurden schon öfter ausgeführt. Liebmann[3]) erhitzte Phenol mit überschüssigem Isobutylalkohol und Chlorzink und erhielt Isobutylphenol. Später zeigte eine Patentschrift[4]), dafs die Reaktion sich „mit gröfster Leichtigkeit“ vollzieht, wenn man molekulare Mengen mit Chlorzink auf 180—220° erhitzt. So wurde Isobutyl-, Äthyl-, Propyl-, Amylbrenzkatechin dargestellt. Eine andere Patentschrift[5]) beschreibt ein Verfahren, aus dem Einwirkungsprodukt von Salzsäure auf Formaldehyd, dem sog. Chlormethylalkohol, und Oxysäuren und -aldehyden Homologe derselben mit wasserentziehenden Mitteln zu gewinnen. $ClCH_2{-}$ 

Ferner gelangte Tscherniac[6]) zu Benzylphtalimiden durch

1) B. 37, 4461. — 2) B. 31, 3230. — 3) B. 14, 1842. — 4) Friedl, IV. 115, D.R.P. 78882 Kl. 12 (Merck). — 5) C. 1900, II, 795. D.R.P. 113723 Kl. 129. — 6) C. 1902. II. 1084.

Kondensation von Methylolphtalimid mit aromatischen Körpern (auch Benzol) in konz. Schwefelsäure.

Hier ist auch zu erwähnen die Synthese von Chloracetophenonen, welche Nencki, Dzierzgowski, Heyden[1]) mit Chloressigsäure (-amid, -chlorid, -anhydrid) und Oxybenzolen durch Chlorzink, Schwefelsäure etc. bewerkstelligten: $ClCH_2CO|OH + H|-C_6H_3(OH)_2$.

Die chloracetylierte Amidomethylgruppe liefs sich nicht nur in Phenole, sondern auch in anders substituierte Kerne einführen. Die Reaktion ist also ziemlich allgemein und hat Analogie mit der Nitrierung und Sulfurierung:

$X-|OH + H|-C_6H_4 = H_2O + X-C_6H_4$ Beispiele für X—OH:

NO_2-OH, SO_3H-OH, CH_3CO-OH, CH_3CH_2-OH.

Zur Vermittlung der Substitution wurden nun gewöhnlich spezifisch wasserentziehende Mittel verwendet. Es gelang mir aber z. B. beim Brenzkatechin die Einführung der $ClCH_2CONHCH_2$-Gruppe sehr leicht mit nur 2—3% wässeriger Salzsäure bei Zimmertemperatur. Man kann also die wasserentziehende Wirkung der Kondensationsmittel nicht als ausschlaggebend betrachten, sondern mufs auch an Kontaktwirkungen denken.

Die Gruppe $ClCH_2CO.NHCH_2$— trat einmal oder zweimal an den Kern. Einfach substituiert wurden Acetanilid, Phenacetin, Laktophenin, o- und p-Nitrophenol, Brenzkatechin, Guajacol, Thymol, Benzoësäure und Phenylmethylpyrazolon; zweifach: p-Nitrophenetol, Salicylsäure, Hydrochinon und Pyrogallol. Benzamid reagierte nur mit dem Formaldehyd aus dem Methylolchloracetamid; es entstand Methylendibenzamid. Beim p-Amidobenzoësäureester und Antipyrin verlief die Umsetzung nicht normal; die Konstitution der gebildeten Produkte wurde vorläufig nicht aufgeklärt. Der Substitution unzugänglich zeigten sich 2,4-Dinitrophenol, 1,3-Dinitro-4-Chlorbenzol und p-Nitrobenzoësäure.

Auffallend ist die Substitution von 2 H-Atomen beim p-Nitrophenetol, während p-Nitrophenol unter den gleichen Bedingungen nur 1 H austauschte. Nach Kaufler und Wenzel[2]) konnte bei Nitrirungen kein Einflufs der Methoxy- und Äthoxygruppe im Gegensatz zum Hydroxyl konstatiert werden.

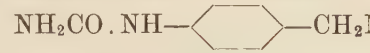
Für je einen Körper mit positivem und mit negativem Substituenten wurde der Ort der eingetretenen Gruppe bestimmt.

---

1) Nencki, B. 14. 677—15. 2908. J. pr. Ch. 23. 147, 537. Dzierzgowski B. 26. R, 587. Heyden, Friedl. III. 857. — 2) B. 34. 2239.

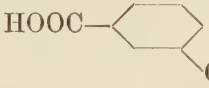
Das Acetylamido-chloracetylbenzylamin (aus Acetanilid) $CH_3CONHC_6H_4CH_2NH.COCH_2Cl$ wurde durch Abspaltung der Säuregruppen in salzsaures Amidobenzylamin und dieses in das Harnstoff-Derivat übergeführt, welches identisch war mit dem Harnstoff des p-Amidobenzylamins von Amsel und Hofmann.[1])

$$CH_3CO.NH—C_6H_4—CH_2NH.COCH_2Cl \rightarrow NH_2—C_6H_4—CH_2NH_2 \rightarrow$$



Die Chloracetylbenzylaminkarbonsäure (aus Benzoësäure) wurde zur Benzylaminkarbonsäure verseift und oxydiert zur Benzoldikarbonsäure, welche sich als m-Benzoldikarbonsäure = Isophtalsäure erwies

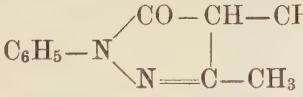
$$ClCH_2CO.NHCH_2—C_6H_4—COOH \longrightarrow HOOC—C_6H_4—CH_2NH_2 \longrightarrow$$



Die m-Benzylaminkarbonsäure ist von Reinglafs dargestellt worden aus m-Cyanbenzylchlorid und Phtalimidkalium, besitzt jedoch zur Identifizierung wenig charakteristische Merkmale und ist umständlich zu isolieren.

Die Abspaltung der Chloracetylgruppe wurde auch beim Phenacetin-, Laktophenin-, p-Nitrophenetol-, Brenzkatechin-Derivat vorgenommen und konnte durchwegs leicht erreicht werden durch Kochen mit verdünnter Salzsäure.

Die Chloracetylbenzylamine haben die typischen Eigenschaften der Ausgangskörper beibehalten, so die Phenole ihr Verhalten gegen Alkalien und Eisenchlorid. Das Pyrazolonderivat hat die Reaktion mit Eisenchlorid verloren, was für Substitution am Methylen spricht:



Ein entsprechendes Antipyrinderivat wurde, wie schon erwähnt, nicht erhalten; doch wurde ebenfalls Wasserstoff der Methingruppe ersetzt, nach dem Ausbleiben der Nitrosoreaktion zu urteilen.

Die Schmelzpunkte wurden durch den Eintritt der Gruppe $ClCH_2CO.NHCH_2$ beträchtlich erhöht. Eine merkwürdige Ausnahme macht die Laktophenin-Verbindung: Cloracetylamidomethyllaktophenin, bei welchem die eingetretene Gruppe in bezug auf den Schmelzpunkt sozusagen restlos verschluckt wurde; es schmilzt bei 116°, Laktophenin bei 117°.

1) B. 19, 1287.

Dafs die Substitution indessen normal erfolgt ist, zeigte die Verseifung der Verbindung zum salzsauren 1-Amido-4-Äthoxybenzylamin, welches mit dem aus dem Phenacetinderivat erhaltenen identisch war — ferner der Ersatz des Chlor durch Diäthylamin. Es entstand so die Diäthylglycyl-Verbindung.

$ClCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3.(OC_2H_5)NHCOCHOHCH_3$ ⟶

$(C_2H_5)_2NCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3—(OC_2H_5)—NHCOCHOHCH_3$.

Durch ähnliche Umsetzung erhielt Majert[1]) aus dem Chloracetylphenetidin und Ammoniak (Dimethylamin), das als Antipyretikum bekannte Phenocoll: $NH_2CH_2CO.NH—C_6H_4—O_2CH_5$ und das Dimethylglycyl-p-phenetidin: $(CH_3)_2NCH_2CONH—C_6H_4—OC_2H_5$.

Einhorn und Oppenheimer[2]) setzten die Chloracetylorthoforme mit Basen um. Die Salze dieser Glycylverbindungen besitzen neben der lokal anästhesierenden Wirkung die Eigenschaft, neutral zu reagieren, wodurch die Orthoforme erst tauglich wurden zur subkutanen Injektion. Es zeigte sich, dafs die stärkste Wirkung die Diäthylglycyl-Derviate ausüben. So wnrde aus Diäthylamin und Chloracetyl-5-amido-2-oxybenzoësäureester das Nirvanin dargestellt: $(C_2H_5)_2NCH_2CONH—C_6H_3—(OH)COO.CH_3$.

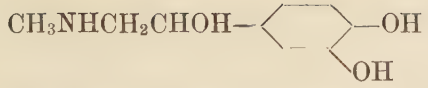
Aufser beim Laktopheninderivat tauschte ich das Chlor gegen Diäthylamin aus — teils aus physiologischen, teils aus technischem Interesse —, auch bei den Derivaten vom Acetanilid, Phenacetin, p-Nitrophenol, p-Nitrophenetol, Brenzkatechin und Benzoësäureester.

Der Chloracetyl-m-benzylaminkarbonsäureester wurde auch mit Piperidin umgesetzt. Die erhaltene Verbindung: n-Piperidoacetyl-m-benzylaminkarbonsäureester wirkt zwar antipyretisch, ist aber zu giftig für die praktische Verwertung. Ebenso ist das Diäthylglycyl-Derivat der Phenacetinverbindung, Diäthylaminoacetyl-amidomethylphenacetin: $(C_2H_5)_2NCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3—(OC_2H_5)NHCOCH_3$ zwar ein Anästhetikum, aber wegen seiner schweren Herzgiftwirkung unbrauchbar.

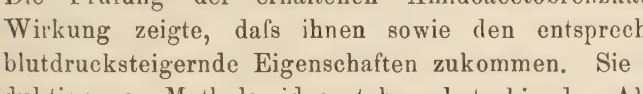
Dzierzgowski[3]) liefs verschiedene Basen auch auf die Chloracetophenone einwirken und erhielt Amidoacetobrenzkatechin- und Pyrogallolderivate (mit Dimethylanilin, Toluidin etc.).

Diese Umsetzung erlangte erhöhtes Interesse, als das blutdrucksteigernde Prinzip der Nebenniere, das Adrenalin (Suprarenin) isoliert und seine Konstitution näher bestimmt wurde.[4]) Man gibt ihm die Formel:

1) Friedl, 90/94, 915 (III). — 2) A. 311, 154. — 3) B. 26, R. 812. — 4) Pauly, B. 36, 2944 — 37, 1388. Abderhalden, B. 37, 2022. Pharm. Ztg. 1904 Nr. 198. Proc. Chem. Soc. 20, 18 Jowett.

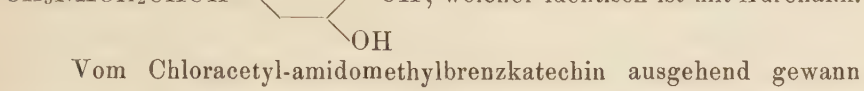


Die Höchster Farbwerke [1]) verwerteten diese Entdeckung sofort, indem sie das von Dzierzgowski dargestellte Chloracetobrenzkatechin mit Methylamin und andern Basen in Reaktion brachten. Die Prüfung der erhaltenen Amidoacetobrenzkatechine auf ihre Wirkung zeigte, dafs ihnen sowie den entsprechenden Alkoholen blutdrucksteigernde Eigenschaften zukommen. Sie stellten durch Reduktion von Methylamidoacetobrenzkatechin den Alkohol dar:



, welcher identisch ist mit Adrenalin.

Vom Chloracetyl-amidomethylbrenzkatechin ausgehend gewann ich nun die Diäthylaminverbindung und das Benzylaminderivat:



und

Die physiologische Untersuchung dieser Körper wird einen Beitrag liefern zur Lösung der Frage, welche Gruppen für die blutdrucksteigernde Wirkung mafsgebend sind. [2])

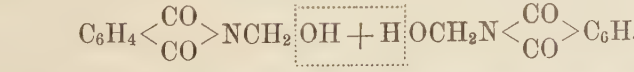
Die Diäthylglycyl-Derivate sind teils schön kristallisierende Körper, teils dickflüfsige Öle, welche häufig hygroskopische Salze bilden.

Von der Chloracetylbenzylaminkarbonsäure wurde der Ester bereitet. Es kam hier darauf an, mit der Veresterung nicht die Acylgruppe abzuspalten. Das liefs sich leicht vermeiden durch Anwendung alkoholischer Salzsäure von nur 1—3 % nach E. Fischer. [3]) Auch die von Malagutti [4]) zur Esterifizierung der Schleimsäure angewendete Methode gab gute Resultate. Darnach löst man die Säure in konz. Schwefelsäure und gieſst die Lösung in abs. Alkohol.

II.

Einen interessanten Verlauf nahm die Kondensation der beiden Methylolchloracetamide mit sich selbst durch Lösen in konz. Schwefelsäure.

Das Methylolphtalimid gab auf diese Weise nach Sachs (loc. cit.) einen Äther, den Diphtalimido-dimethyläther:



1) D.R.P. 152814, 15. Aug. 1903. — 2) Die während der Drucklegung der Arbeit erfolgte Untersuchung ergab, dafs die Verbindungen schwach blutdrucksteigernde Wirkung besitzen. — 3) B. 28, 3252. — 4) A. 165, 254.

Methylolmono- und -trichloracetamid dagegen spalten in konz. Schwefelsäure unter Wärmeentwicklung zwischen je 2 Molekülen CH_2O und H_2O ab:

$$ClCH_2CO.NHCH_2|OH + H|OCH_2|NH.COCH_2Cl = H_2O + CH_2O + H_2C<\begin{matrix}NH.COCH_2Cl\\NH.COCH_2Cl\end{matrix}$$

analog entsteht $H_2C<\begin{matrix}NH.COCCl_3\\NH.COCCl_3\end{matrix}$

Der Verlauf der Reaktion erhielt eine Bestätigung dadurch, dafs sich Methyloltrichloracetamid mit Trichloracetamid zum gleichen Körper kondensieren liefs:

$$Cl_3CCO.NHCH_2|OH + H|NH.COCCl_3 = H_2O + H_2C(NH.COCCl_3)_2$$

Verbindungen gleicher Art, acylierte Methylendiamine sind mehrfach bekannt. Sie werden im allgemeinen aus Formaldehyd und Säureamid (auch aus CH_2J_2, CH_2Cl_2, CH_2S) aufgebaut.

Dieselbe Darstellungsweise wurde für alkylierte Methylendiamine verwendet. Es gibt jedoch ein Analogon zur Verwandlung der Säureamidmethylole in Methylendiaminderivate für die Alkylamidomethylole. Henry[1]) gibt nämlich an, dafs dieselben im Kontakt mit Kalilauge in Methylendiamine übergehen: z. B. $(CH_3)_2NCH_2OH \longrightarrow (CH_3)_2NCH_2N(CH_3)_2$. Wir haben also für beide Gruppen: Acyl- und Alkylmethylendiamine gleiche Bildungsweisen.

Es sind folgende Gruppen von Derivaten des Methylendiamins bekannt:

Ia) $H_2C<\begin{matrix}Amid\\Amid\end{matrix}$ z. B. $H_2C = (NHCOCH_3)_2$, aus Formaldehyd mit Acetamid[2]), ferner mit Urethan[3]), Benzamid[2]), Anisamid[4]), Phenylacetamid[5]), Benzolsulfamid[4]), Phtalimid[6]). Diese Verbindungen werden mit Hilfe von Säuren dargestellt, sind also beständig gegen Säuren; erst beim Kochen mit denselben oder im Einschlufsrohr werden sie zersetzt.

Ib) ....C.HC$<\begin{matrix}Amid\\Amid\end{matrix}$ z. B. $CH_3CH(NHCOCH_3)_2$ aus Aldehyd und Acetamid[7]); analog Verbindungen aus: Isobutyrald. — Formamid; Acetald.[8]), Chloral[9]), Propionald., Isobutyrald., Capronald.[8]). — Acetamid; Acetald. — Benzamid, Urethan[10]); Chloral[5]) — Phenylacetamid; Glyoxylsäure — Urethan[11]). Sie werden ebenfalls gewöhnlich

1) Bull. ch. 1895 (6), 13, 157. — 2) Pulvermacher, B. 25, 304. — 3) Conrad u. Hock, B. 36, 2206. — 4) Knövenagel, B. 37, 4099. — 5) Hepp, B. 10, 1650. — 6) Neumann, B. 23, 1002. — 7) Tawildarow, B. 5, 477. — 8) Reich, M. f. Ch. 25. 9. 933. — 9) Hübner, B. 6, 109 u. 4). — 10) Nencki, B. 7, 159. — 11) Hantzsch, B. 27, 1249.

mit Säuren dargestellt und durch sie erst in der Hitze zersetzt; sie sind also **beständig gegen Säuren.**

II a) $H_2C<^{Amin}_{Amin}$ z. B. $H_2C=(N[CH_3]_2)_2$, aus Formaldehyd (oder Der.) und Dimethylamin[1]) (ohne Säuren); entsprechend sind Verbindungen aus Diäthyl[1]), -propyl-, -isobutylamin, Piperidin[2]), Anilin[3]), o-, p-Toluidin, Xylidin[4]), Nitroanilin[5]), p-Phenetidin[6]), (Phenylhydroxylamin[7]). Sie werden durch verdünnte Säuren sofort oder sehr rasch schon in der Kälte (auch durch Blausäure, Oxalsäure) zersetzt.

II b) ....$C.HC<^{Amin}_{Amin}$ z. B. $CH_3CH=(NHC_6H_5)_2$, aus Aldehyd und Anilin[8]) (ohne Säure). Ähnliche Verbindungen wurden erhalten aus Dichlor-[9]), Trichlor-[10]), Cyan-acetaldehyd, Jodönanthol — Anilin; Jod-, Cyanacetald. — p-Toluidin[11]); Chloral[12]), Jod-, Cyanpropionald., Jodisovalerald.[11]) — p-, o-Toluidin; Acetald., Chloral, Propionald. — p-Nitranilin; Acet-, Chloracetald. — p-Chloranilin; Chloral — p-, m-Chloranilin, 2,4 Dichloranilin[9]); Benzald. — Piperidin[13]); Furfurol — Dimethylamin[14]); dazu gehören Diaminomalonamid[15]), Tetramethyldiamino-[16]), Dianilinomalonester[17]), Dianilinoessigsäure[18]). Diese Verbindungen werden teils beim Umkristallisieren, an der Luft, teils durch kalte Alkalien zerlegt; allgemein sind sie gegen verd. Säuren in der Kälte schon unbeständig; ausgenommen sind die Körper aus Chloral und p-Nitranilin, Chlor- und Dichloranilin, welche durch konz. Salzsäure in der Wärme erst gespalten werden.

III. $H_2C<^{Amin}_{Amid}$ z. B. $H_2C(NHCOC_6H_5)(N[C_2H_5]_2)$.[19]) Es gibt ähnliche Verbindungen aus Phtalimid — Piperidin, Anilin, Phenylhydrazin[20]), Benzamid — Piperidin.[19]) Sie werden in der Wärme durch Säuren zersetzt.

Der Überblick über dieses ganze Gebiet zeigt, dafs eine Gegensätzlichkeit im Verhalten solcher Verbindungen gegen Säuren besteht, nach welcher man zu der gleichen Einteilung kommt wie durch

---

1) Kolotow, B. 18, R. 611. Henry, Bull. (6) 13, 321. — 2) Ehrenberg, J. pr. Ch. 36. 117. — 3) Eberhardt u. Welter, B. 27, 1804. Eibner, A. 302, 351. — 4) Senier u. Goodwin, Soc. 31, I, 283. Eibner. — 5) Pulvermacher, B. 25, 304. — 6) Bischoff, B. 31, 3245. — 7) Bamberger, B. 33, 941. — 8) Schiff, A. Suppl. 3, 343. — Eibner, B. 30, 1444. — 9) Eibner, A. 302, 351. — 10) Cech, B. 9, 337. — 11) Chautard, A. d. Chim. (6) 16, 1889. — 12) Wallach, B. 4, 668. A. 173, 274. — 13) Klotz, s. 12). — 14) Litterscheid, A. 335, 368. — 15) Conrad u. Brückner, B. 24, 3002. — 16) Willstätter, B. 35, 1378. — 17) Curtiss, Am. J. 19, 691 (1897). — 18) Böttinger, B. 11, 1559. — 19) Szelinski, Diss., München 1904. — 20) Sachs, B. 31, 3233.

Sortierung nach Acyl- und Alkyl- (Diamido- und Diamino-)derivaten. Die Acyl- und Alkyl-Gruppen sind folglich auch die Ursachen des Unterschiedes.

Es sind die Acyldiamine vom Typus $C(N)_2$ (relativ) beständig gegen Säuren, die entsprechenden Alkyldiamine unbeständig. Nach diesem Gesetze kann man ohne weiteres die Darstellungsweise analoger Verbindungen wählen und deren Eigenschaften vorausbestimmen.

Im allgemeinen festigt die Abschwächung des basischen Charakters der N-Gruppen durch Säurereste das System $C<^{N}_{N}$, während die Erhöhung desselben die Bindung schwächt. Alkyle mit negativem Charakter kommen nur dann in ihrer Wirkung Acylgruppen nahe, wenn die zwei N-Gruppen am Rest des Chlorals sitzen z. B. bei der Verbindung $Cl_3CC{=}(NHC_6H_3Cl_2)_2$. Der feinere Unterschied in der Basizität von Dimethyl-, Äthylamin und Dipropyl-, isobutylamin kommt darin zum Ausdruck, dafs letztere als Methylendiaminverbindungen Salze, allerdings äufserst leicht zersetzliche, bilden: also Zunahme der Beständigkeit mit der Abnahme der Basizität. Doch sagt Eibner (loc. cit.) in bezug auf die Diphenamine z. B. $CH_3CH(NHC_6H_5)_2$, dafs Angaben über Salzbildung mit Vorsicht aufzunehmen sind, da er sie nicht bestätigen konnte.

Bei den angeführten Diaminosäurederivaten, soweit sie nicht acyliert sind, trägt die CO-Gruppe zur Zersetzlichkeit noch bei. v. Baeyer[1]) spricht mit Hinweis auf die Monoamidomalonsäure die Ansicht aus, dafs die CO-Gruppe auflockernden Einflufs auf die Amidogruppe besitzt; Willstätter[2]) äufsert sich im gleichen Sinne mit Beziehung auf Diaminosäureester.

Es können auch rein mechanische Ursachen für die verschiedene Beständigkeit dieser Klassen von Körpern in Betracht kommen. Geht man von der Annahme aus, dafs die zwei leicht beweglichen NH_2-Gruppen die Bindung am Kohlenstoff unfest machen, indem sie kollidieren, so mufs der Ersatz der H-Atome durch Säurereste die Beweglichkeit des Stickstoffs verringern, das System $C<^{N}_{N}$ starrer, damit beständiger werden.

Betrachtet man im Zusammenhang mit den Verbindungen vom Typus $C<^{N}_{N}$ Harnstoff, Thioharnstoff und Imidoharnstoff, so mufs man sie in die Reihe der beständigen Acyldiamine stellen. Ihre Beständigkeit müfste auf den negativen Einflufs der Gruppen C=O, C=S,

1) A. 131, 295. — 2) loc. cit.

C=NH zurückgeführt werden. Die einzige Gruppe in der Mitte täte also dieselbe Wirkung wie zwei Säurereste von aufsen bei den Acyldiaminen. Das Guanidin macht diese Auffassung schwer annehmbar. Denn der Gruppe C=NH kann kaum eine wesentliche, die Basizität herabsetzende Wirkung auf die Amidoreste zugesprochen werden. Eher ist es die Doppelbindung an dem direkt mit dem Stickstoff verbundenen C-Atom $=C<^{N}_{N}$, welche die Harnstoffe den Acyldiaminen an die Seite stellt. Bei den nicht acylierten Diaminosäurederivaten ist die Doppelbindung nicht direkt dem N benachbart: Guanidin $(N)=C<^{N}_{N}$ Acylmethylendiamin $>C<^{N-C=(O)}_{N-C=(O)}$ Diamidoessigsäurederivat $(O)=C-C<^{N}_{N}$.

Wenn man für Harnstoff und Thioharnstoff der Annahme zweier einfach gebundener N-Atome durch die Amidinformulierung entgeht $\underset{(S)}{HOC}<^{NH_2}_{NH}$, so verschliefst das Guanidin diesen Ausweg; eine Verschiebung der Doppelbindung ändert seine Konstitution nicht $HN=C<^{NH_2}_{NH_2}$. Abgesehen von der Salzbildung mit nur einem Molekül Säure liefse sich die Beständigkeit der drei Harnstoffe als Verbindungen von Typus $C<^{N}_{N}$ vielleicht auch so erklärlich machen: Sie besitzen alle drei als gemeinsames Merkmal eine doppelte Bindung. Wenn von vier elastisch verschiebbaren Bindungseinheiten zwei zusammengerückt werden, so mufs für die an den andern Polen sitzenden Gruppen der Spielraum vergröfsert werden; in diesem Falle würden sich die Amidogruppen also ungehindert voneinander bewegen können, nicht mehr kollidieren, umsomehr als die doppelt gebundene Gruppe oder das Element (O, S, NH) wenig beweglich geworden sein mufs. So wäre die Beständigkeit des Systems gesichert. Es müfste demnach ein Körper mit der Gruppe $>C=C<^{NH_2}_{NH_2}$ verhältnismäfsig beständig sein.

Diese ganzen Betrachtungen zusammenfassend kann man sagen: Die Gruppierung $C<^{N}_{N}$ ist gegen Säuren relativ (bei normaler Temperatur) beständig, wenn ein Teil des Systems durch geeignete N-Substituenten (Acyle) oder durch Doppelbindung am C starrer geworden ist.

Es sind schon verschiedene Versuche gemacht worden, Verbindungen mit der Gruppe $C<^{NH_2}_{NH_2}$ herzustellen, welche keine Doppel-

bindung am C enthalten. Sie waren entweder erfolglos oder führten zu sehr unbeständigen Körpern.

Was das Methylendiamin anbetrifft, den einfachsten Körper dieser Art, so erteilt die Literatur wenig Auskunft über Darstellungsversuche. Solche sind jedenfalls dem Studium der Einwirkung von CH_2O, CH_2J_2 etc. auf Amine und Amide vorausgegangen (Lermontoff, Kolotow, Henry u. a.). Sachs teilt mit, dafs er vergebens die Gewinnung eines einseitig substituierten Methylendiamins erstrebt hat durch Verseifung gemischter Diaminderivate. Er erhielt nur Zersetzungsprodukte: CH_2O, NH_3 Amin, Säure. Die Versuche, entsprechende Diaminosäuren darzustellen, waren wohl auch zum Teil mit dem Gedanken verknüpft, durch Abspaltung von CO_2 zum Methylendiamin zu gelangen. Während die Synthese von substituierten Diaminosäuren gelang (s. Übersicht), konnte eine Säure mit freien Amidogruppen nicht erhalten werden. Aufser von Klebs[1]) wurden von Willstätter und Lessing[2]) solche Versuche angestellt. Weder die Einwirkung von Na-Amid auf Dichloressigester noch von flüssigem Ammoniak auf die Säure führte zur Diaminoessigsäure. Dagegen konnte Willstätter die Tetramethyldiaminoessigester und -malonester aus den Dijod-Estern und Diäthylamin gewinnen. Nach diesen Verbindungen gab Willstätter eine Charakteristik der Diaminoessigsäure, um zu zeigen, dafs die von Drechsel[3]) aus den Spaltungsprodukten des Kaseins isolierte Säure nicht die Diaminoessigsäure sein kann wie Drechsel angibt. Die Verbindung ist nämlich bei 140° noch beständig gegen Salzsäure und Lauge. Als Diaminoessigsäure müfste sie aber „unter allen Umständen durch Säuren und Alkalien zersetzt werden und leicht Glyoxalsäure resp. Derivate bilden".

Als eine Verbindung mit zwei freien Amidogruppen an einem C-Atom ohne Doppelbindung kommt also nur noch das von Conrad und Brückner[4]) aus Dibrommalonnester und konz. alkoholischem Ammoniak dargestellte Diamidomalonamid $\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}>C<\begin{matrix}CONH_2\\CONH_2\end{matrix}$ in Betracht. Es erleidet schon beim Lösen in Wasser und an der Luft Zersetzung.

Die Versuche, das Methylendiamin durch Verseifung von Acylderivaten zu gewinnen, mufsten alle an dem hiezu nötigen hohen Energieaufwand (Temperatur) scheitern. Seine Entstehung war nur

1) Z. ph. Ch. 19, 301. — 2) Lessing, Diss. 1902, München. Willstätter, B. 35, 1376. — 3) Ber. d. math. phys. Kl. d. Kgl. sächs. Ges. d. Wiss. 1892, 116. — 4) B. 24, 3001.

zu hoffen, wenn sich ein solches Amid leicht, d. h. in der Kälte zersetzen lieſs. Ausschlieſslich aus diesem Grunde wurde das Methylenbistrichloracetamid dargestellt, indem eine Säure gewählt wurde, welche an sich leicht zerstörbar ist, die Trichloressigsäure.

Wenn man Methylenbistrichloracetamid in Kalilauge einträgt, so löst es sich schon bei 0° fast momentan. Man nimmt den Geruch von Chloroform und seine Abscheidung in feinen Tröpfchen wahr. Nach kurzer Zeit gesteht die Flüssigkeit durch Ausscheidung von feinen Nadeln. Das Auftreten von Chloroform legte zuerst den Gedanken nahe, die Verbindung hätte sich zersetzt unter Bildung von $CHCl_3$ und CO_3K_2 in folgender Weise:

$$H_2C<\begin{matrix}NH\,\vdots\,CO\,|\,CCl_3\\ NH\,\vdots\,CO\,|\,CCl_3\end{matrix}$$

Die Abscheidung der Nadeln hingegen wies auf die Entstehung eines K-Salzes des Methylenbistrichloracetamids hin. Die Untersuchung der Kaliumverbindung zeigte, daſs trichloressigsaures Kalium vorlag und das Amid also auffallenderweise glatt verseift worden war.

$$\begin{matrix}Cl_3CCO\,|\,NHCH_2NH\,COCCl_3\\ OK\,|\,H \qquad\qquad H\,|\,KO\end{matrix}$$

Dieser Zerlegung ging jedoch tatsächlich die Bildung eines K-Salzes vom Methylenbistrichloracetamid voraus. Denn wenn man die Lösung vor dem Ausfallen des Trichloracetates ansäuerte, fiel die Methylenverbindung unverändert wieder aus. Der Zerfall läſst sich so ganz genau verfolgen bis zu dem Punkte, wo keine Methylenverbindung mehr abgeschieden wird beim Ansäuern.

Das Chloroform rührt dann von einer Nebenreaktion, der Zersetzung der Trichloressigsäure durch Alkali her. Das trichloressigsaure Kalium wurde für die Analyse aus Aceton und Äther umkristallisiert. Es fiel dabei auf, daſs es sich schon in kalter Aceton- (oder Methylalkohol-)Lösung unter Bildung von Karbonat zersetzte. Diese befremdliche Erscheinung wurde gerade an dem der Beobachtung folgenden Tage durch eine Mitteilung von Kobosew und Timofejeff[1]) bestätigt.

Die brennendste Frage war nun die nach dem andern Teil der Verseifungsprodukte, dem Methylendiamin. Alle Isolierungsversuche führten zu seinen Komponenten CH_2O, NH_3 (durch Säuren, Destillation etc.) oder zu Hexamethylentetramin. Um die an und für sich umfangreiche Arbeit zum Abschluſs zu bringen, begnügte ich mich schlieſslich

1) C. 1904 I. 1642.

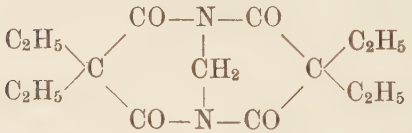
damit, die Existenz des Methylendiamins in der KOH-Lösung nachzuweisen.

Die Lösung gibt beim Ansäuern Formaldehyd und Ammoniumsalz. Beim Erhitzen oder Zusatz von Alkohol entsteht Isonitril, von dem noch in Lösung befindlichen Trichloracetat, welches sich nie ganz entfernen läfst.

Entscheidend war die Benzoylierung und Malonylierung des Verseifungsproduktes. Mit Benzoylchlorid entstand eine Verbindung, welche als Methylendibenzamid identifiziert wurde. Dieselbe wurde auch mit dem Benzoylierungsprodukt des Hexamethylentetramins vom gleichen Schmelzpunkt (220/1 °) verglichen, welches Duden und Scharff[1]) darstellten: dem Tribenzoyltrimethylentriamin. Diese Prüfung bestand der aus der Methylendiaminlösug gewonnene Körper ebenfalls als Methylendibenzamid. Nach dem Gewichte desselben war also reichlich Methylendiamin in der Lösung vorhanden.

Seine Existenz bewies auch das durch Behandlung der Verseifungsflüssigkeit mit Diäthylmalonchlorid erhaltene Resultat. Es entstanden zwei Verbindungen. Erwartet wurde ein Körper $(C_2H_5)_2C<\begin{matrix}CO-NH\\CO-NH\end{matrix}>CH_2$, ein reduziertes Veronal. Das Veronal, Diäthylbarbitursäure, ein vorzügliches Schlafmittel[2]), wurde von E. Fischer aus Harnstoff und Diäthylmalonester gewonnen $(C_2H_5)_2C<\begin{matrix}CO-NH\\CO-NH\end{matrix}>CO$. Die entstandenen Produkte enthalten aber nach der Analyse zwei Säurereste auf ein Methylendiamin. Der eine Körper ist ganz unlöslich in Säuren und Alkalien und gegen dieselben selbst beim Erhitzen beständig.

Ihm dürfte die Formel entsprechen:

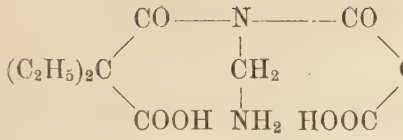


(Methylenbisdiäthylmalondiamid).

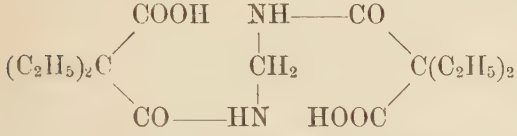
Eine Imidstruktur $(C_2H_5)_2C<\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}>NCH_2N<\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}>C(C_2H_5)_2$ ist unwahrscheinlich; denn die Malonsäure ist bekanntlich zur Imidbildung nicht befähigt; eine solche Verbindung müfste auch weniger beständig gegen Säuren und Alkalien in der Hitze sein.

Der zweite Körper ist eine Säure; er löst sich in Alkalien und spaltet beim Schmelzen CO_2 ab. Einer Imidformel der Substanz

1) A. 288. 218. — 2) Therapie d. Gegenwart März 1903 S. 97. A. 335. 334.

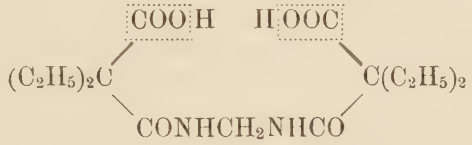


widerspricht ihre Beständigkeit gegen Salzsäure, durch welche sie leicht zersetzt werden müfste. Es bleibt noch die Konstitution einer Amidsäure:



(Methylenbisdiäthylmalonamidsäure).

Diese wurde bestätigt durch den Übergang der Verbindung in Bis-Diäthylacethylmethylendiamin, also vom Malonsäurederivat in Essigsäurederivat unter CO_2-Verlust, beim Erhitzen.



Neuerdings wurde diese Verbindung von Einhorn und Hamburger[1]) aus Formaldehyd und Diäthylessigsäureamid dargestellt; sie zeigt den gleichen Schmelzpunkt wie mein Produkt.

Das Methylendiamin verträgt also die Behandlung mit Säurechloriden in alkalischer Lösung. Gegen Säuren jeder Art scheint es unter allen Umständen unbeständig zu sein.

Die Frage nach dem Methylendiamin ist nun ihrer Lösung sehr nahe gebracht worden. Die Umsetzungen mit Säurechloriden eröffnen die Aussicht auf ein neues Gebiet: Die Chemie des reduzierten Harnstoffs.

---

1) Privatmitteilung.

Experimenteller Teil.

Darstellung des Ausgangsmateriales.

Mono- und Trichloracetamid.

Man gewinnt die Amide aus den Estern in fast theoretischer Ausbeute nach folgendem von Ladisch ausgearbeitetem Verfahren:

Unter Anwendung von Turbine und Kältemischung versetzt man 1 Vol. Chloressigester nach und nach — so, dafs die Temperatur 0° nicht übersteigt — mit ungefähr 2 Vol. höchst konz. Ammoniak (aus käufl. konz. Ammoniak durch Sättigung mit gasförmigem unter Kühlung bereitet). Nach 1—2 stündigem Stehen wird das ausgeschiedene Amid abgesaugt und mit sehr kaltem Wasser gewaschen. Monochloracetamid (Sm.-P. 118—120°) ist leicht löslich, Trichloracetamid (Sm.-P. 137°) wenig löslich in Wasser.

Methylol-monochloracetamid.

(Monochloracetyl-amidomethanol) $ClCH_2CO.NHCH_2OH$.

In eine Lösung von 2 g Kaliumkarbonat in 81 g 40 proc. Formaldehydlösung verrührt man 100 g fein gepulvertes Monochloracetamid und erwärmt die Mischung schwach auf dem Wasserbad. Alsbald entsteht eine klare Lösung, welche man durch Abkühlung erstarren läfst. Die Kristallmasse wird abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. Das Filtrat kann man ausäthern oder im Vakuum eindunsten. Man erhält so fast die berechnete Ausbeute an Methylolchloracetamid.

Es erweicht von 91° an und schmilzt bei 102°. Aus Aceton kristallisiert es in farblosen Prismen, aus Benzol in glänzenden Blättern.

Die Verbindung ist in Chloroform und Benzol ziemlich schwer, sonst leicht löslich. Sie spaltet beim Erhitzen über den Schmelzpunkt, beim Stehen oder Kochen mit Wasser, Säuren und Basen Formaldehyd ab und reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Kälte.

Analyse: 0,2010 g gaben 0,2150 CO_2 — 0,0893 H_2O
0,1385 g „ 14,5 ccm N (20°, 723 mm)
0,3378 g „ 0,3912 AgCl.

$C_3H_3O_2NCl$	Ber. C: 29,15	H: 4,86	N: 11,34	Cl: 28,74 %
	Gef. 29,16	4,93	11,38	28,65

Methylol-trichloracetamid.

(Trichloracetyl-amidomethanol) $Cl_3CCO.NHCH_2OH$.

1—2 g Kaliumkarbonat werden in 60 g käufl. Formaldehydlösung (35 %) gelöst. Dann trägt man 100 g fein gepulvertes Trichloracetamid ein und erwärmt das Gemisch unter Rühren schwach auf dem Wasserbad, bis (in einigen Minuten) eine klare Lösung entstanden ist. Beim Abkühlen erstarrt dieselbe. Man saugt die Kristallmasse ab und wäscht sie mit Wasser. Aus dem Filtrat gewinnt man durch Ausäthern noch wesentliche Mengen der Verbindung.

Das Kaliumkarbonat kann (wie schon erwähnt, s. theor. Teil I) in beliebiger Menge zugesetzt werden. Jedoch ist es ratsam, nicht zu grofsen Zusatz anzuwenden, weil sich das Reaktionsprodukt dann schon ausscheidet, bevor alles Amid in Lösung gegangen ist. Damit verliert man das Urteil über Verlauf und Ende der Umsetzung. Ist die Verbindung einmal abgeschieden, so braucht sie, um wieder gelöst zu werden, eine bei dem hohen Alkaligehalt bedenklich grofse Wärmemenge. Bei Anwendung von wenig Kaliumkarbonat mufs das Gemisch auf alkalische Reaktion geprüft werden; denn länger aufbewahrtes Amid enthält gewöhnlich freie Säure.

Anm. Bei einem Versuche wurde zu wenig Alkali zugesetzt, so dafs die Mischung noch sauer war. Nach dem Erwärmen und Abkühlen kristallisierte das Trichloracetamid gröfstenteils unverändert aus. Aus dem Filtrat schied sich beim Verdünnen mit Wasser etwas Öl ab, welches nach längerem Stehen fest wurde und dann Methyloltrichloracetamid war.

Aufserdem fiel eine kleine Menge eines Körpers aus vom Sm.-P. 211° (aus Sprit). Die gleiche Substanz wurde ein andermal durch Erwärmen von altem Methyloltrichloracetamid mit Wasser erhalten, entstand aber bei Versuchen mit neuem Material nicht wieder. Sie war unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, beständig gegen Wasser und Essigsäure in der Siedehitze. Zur Analyse war die Menge unzureichend.

Das Methyloltrichloracetamid wird nach dem geschilderten Verfahren in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Es schmilzt bei 99 bis 100° und kristallisiert aus Benzol in breiten, glänzenden Nadeln.

In kaltem Wasser ist es wenig, in heifsem schwer, in den übrigen Lösungsmitteln leicht löslich.

Sein Verhalten entspricht im übrigen dem des Methylolmonochloracetamids.

Analyse: 0,2013 g gaben 0,3372 CO_2 — 0,0163 H_2O
0,4111 g „ 0,9224 AgCl.

$C_3H_4O_2NCl_3$	Ber.	C: 18,70	H: 2,09	Cl: 55,32 %
	Gef.	18,61	2,21	55,51

Kondensation von Methylol-monochloracetamid mit aromatischen Körpern.

p-Acetylamido-chloracetylbenzylamin.

$$CH_3CONH-\langle\rangle-CH_2NH.COCH_2Cl.$$

In einem starkwandigen Gefäfse (Saugkolben ohne Tubus) werden 10,9 g feingepulvertes Acetanilid in 50 g konz. Schwefelsäure unter Kühlung mit Eis gelöst. Zu Knöllchen verklebte Substanz mufs durch Zerdrücken und Rühren in Lösung gebracht werden. Die letzten Teilchen lösen sich (oft ziemlich) schwer, wenn die Substanz nicht sorgfältig gepulvert ist. Die Lösung wird dann stark gekühlt (Kältemischung) und 1 Mol. Methylolchloracetamid (10 g) ebenfalls fein gepulvert, allmählich eingetragen. Durch eifriges Rühren und Zerteilen beschleunigt man seine Auflösung. Nach ungefähr 48 Stunden tropft man die Flüssigkeit auf Eis. Das ausgeschiedene Produkt wird zerkleinert, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Dann verreibt man es möglichst fein in der Reibschale und wäscht es nochmals mit Wasser. Die Verbindung wird in Sprit umgelöst. Man erhält 20 g in weifsen Nadeln vom Sm.-P. 206/7°.

Der Körper ist leicht löslich in Alkohol, schwer in Aceton, sehr schwer in den übrigen Lösungsmitteln.

Analyse: 0,1653 g gaben 0,3337 CO_2 — 0,0828 H_2O
0,1773 g „ 19,1 ccm N (18°, 712 mm).

$C_{11}H_{13}O_2N_2Cl$	Ber.	C: 54,88	H: 5,41	N: 11,64 %
	Gef.	55,06	5,57	11,65

Das eben geschilderte Verfahren gilt für alle weiteren Kondensationen mit konz. Schwefelsäure, soweit es nicht anders beschrieben ist.

Konstitutionsbeweis: Verwandlung des p-Acetylamido-chloracetylbenzylamin in salzsaures p-Amidobenzylamin und dessen Harnstoffderivat.

$HCl, NH_2-C_6H_3-CH_2NH_2, HCl$

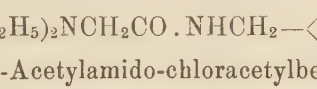
$NH_2CONH-C_6H_3-CH_2NHCONH_2.$

5 g der Verbindung werden mit verdünnter Salzsäure (20 %) übergossen und 2 Std. am Rückflufskühler gekocht. Die Lösung wird eingedampft, das zurückbleibende Salz in Sprit mit einigen Tropfen Wasser gelöst und mit Äther ausgefällt: weifse Nädelchen, welche über 300° unter Zersetzung schmelzen, in Wasser leicht, in Alkohol und Aceton sehr schwer, sonst unlöslich sind. Die wässrige Lösung färbt Holz gelb wie Anilin. — 3 g des salzsauren Salzes wurden in Wasser gelöst und mit 3 g cyansaurem Kalium (in Wasser) einige Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen und Reiben mit dem Glasstab schied sich das Harnstoffderivat in reichlicher Menge aus.

Es wurde in Wasser umgelöst (Blättchen) und zeigte den Smp. 197°, übereinstimmend mit dem Harnstoff des p-Amidobenzylamins, welcher wie das salzsaure Salz von Amsel und Hofmann[1]) dargestellt wurde.

p-Acetylamido-diäthylaminoacetylbenzylamin.

(n-Diäthylaminoacetyl-p-amidomethyl-acetanilid.)



$(C_2H_5)_2NCH_2CO.NHCH_2-C_6H_4-NH.COCH_3.$

10 g p-Acetylamido-chloracetylbenzylamin werden in 50 g abs. Alkohol mit 6,1 g Diäthylamin (2 Mol.) eine Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluſs erwärmt. Das nach dem Verdampfen des Alkohols zurückbleibende Öl wird beim Abkühlen fest. Die Kristallmasse löst man in verd. Salzsäure und fällt aus der filtrierten Lösung die Base mit Ammoniak. Das abgeschiedene Öl wird rasch fest. Man löst die Verbindung in Essigäther um (80 %). — Sie schmilzt bei 116/7°, bildet farblose Blättchen und löst sich leicht in Alkohol, Aceton, Chloroform; etwas schwerer in Essigäther, Benzol; sehr schwer in Äther und Wasser.

Analyse: 0,1718 g gaben 0,4092 CO_2—0,1300 H_2O
0,1904 g „ 27,2 ccm N (22°, 719 mm).

$C_{15}H_{23}O_2N_3$	Ber.	C: 64,98	H: 8,31	N: 15,16 %
	Gef.	64,96	8,41	15,29

Chloracetylamidomethyl-phenacetin.

$ClCH_2CO.NHCH_2-C_6H_3-(OC_2H_5)NH.COCH_3.$

14,6 g Phenacetin in 50 g konz. Schwefelsäure werden in der früher beschriebenen Weise mit 10 g (1 Mol.) Methylolchloracetamid

1) B. 19. 1287.

zusammengebracht. Das durch Eis abgeschiedene Reaktionsprodukt bildet eine zähe Masse, welche beim Stehen fest wird, wenn man sie mehrmals mit Wasser durchrührt. Man reinigt den Körper durch Umlösen in Sprit und erhält 70 % Ausbeute. Aus der mit dem Waschwasser vereinigten Mutterlauge lassen sich durch Aussalzen mit Kochsalz noch einige Gramm der Verbindung gewinnen.

Sm.P. 179°; feine weifse Nädelchen (Sprit), welche beim Liegen an der Luft oberflächlich schwach violett gefärbt werden. Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol, Aceton; ziemlich leicht in Chloroform, schwer in Essigäther; sehr schwer in Benzol, Äther und Wasser.

Analyse: 0,1825 g gaben 0,3662 CO_2 — 0,0987 H_2O
0,2148 g „ 0,1088 AgCl

$C_{13}H_{17}O_3N_2Cl$ Ber. C: 54,83 H: 5,98 Cl: 12,48 %
Gef. 54,72 6,01 12,53

Spaltung des Phenacetinderivates durch Salzsäure.

Amidomethyl-p-phenetidin, HCl-Salz.

HCl, $NH_2CH_2—C_6H_3—(OC_2H_5)—NH_2$, HCl (1,4).

5 g der Chloracetylverbindung werden mit verd. Salzsäure übergossen und eine Stunde am Rückflufskühler gekocht. Man verdampft dann die Lösung zur Trockene und reinigt das Salz durch Lösen in Methylalkohol und Fällen mit Essigäther oder Aceton. Es bildet feine Nädelchen, welche an Luft und Licht leicht violett werden. Sm.P. 276° (unter Zersetzung). Das Salz löst sich sehr leicht in Wasser, Methylalkohol; leicht in Sprit; sonst ist es unlöslich. — Die wässerige Lösung wird durch Eisenchlorid violett, durch Bichromat dunkelrot gefärbt.

Analyse: 0,2372 g gaben 0,2821 AgCl.
0,1470 g „ 15,3 ccm N (9,5°, 716,5 mm)

$C_9H_{16}ON_2Cl_2$ Ber. Cl: 29,71 N: 11,72 %
Gef. 29,42 11,77

Die freie Base erhält man durch Zerlegung des HCl-Salzes mit Natronlauge als dunkles Öl, welches in Wasser unlöslich, in Äther leicht löslich ist. Es destilliert bei ca. 300° unter teilweiser Zersetzung. Das gelbe Destillat zieht stark Kohlensäure an und färbt sich an der Luft dunkel.

Diäthylaminoacetyl-amidomethylphenacetin.

$(C_2H_5)_2NCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3—(OC_2H_5)NH.COCH_3$ (1,4).

10 g der Chlorverbindung werden mit 25 g abs. Alkohol und 8,3 g (2 Mol.) Diäthylamin eine Stunde auf dem Wasserbad unter

Rückfluſs erwärmt. Durch Verdampfung des Alkohols gewinnt man ein Öl, welches rasch fest wird. Man löst die Base in verd. Salzsäure und fällt sie nach dem Filtrieren mit Kaliumkarbonat wieder aus. Das ölige Produkt wird in kurzer Zeit fest und kann aus Essigäther umkristallisiert werden. Ausbeute 90 %.

Sm.P. 122°. Die Base bildet farblose, durchscheinende Blättchen und ist unlöslich in Wasser, sonst leicht löslich.

Das salzsaure Salz fällt aus der Benzollösung der Base durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas in weiſsen Blättchen aus, welche hygroskopisch sind. Es wirkt anästhesierend, ist aber zugleich ein schweres Herzgift.

Analyse: 0,1424 g gaben 16,4 ccm N (9,5°. 716,5 mm).
$C_{17}H_{37}O_3N_3$ Ber. N: 13,08, Gef. 13,02 %.

Chloracetylamidomethyl-lactophenin.

$$ClCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3<\begin{matrix}NH.COCHOHCH_3\ ^1\\OC_2H_5\ ^4\end{matrix}$$

33,8 g Lactophenin werden in 150 g konz. Schwefelsäure mit 20 g (1 Mol.) Methylolchloracetamid kondensiert. Das Produkt fällt durch Eis als zähe Masse aus. Es wird öfters mit Wasser durchgerührt und erstarrt dann allmählich. Man krystallisiert es einigemale aus Sprit um. (Ausbeute 70 %.) Sm.P. 116°. Die Verbindung bildet schöne, weiſse Nadeln, ähnlich denen des Lactophenins. Sie löst sich sehr leicht in Alkohol; leicht in Aceton, Chloroform; ziemlich schwer in Essigäther; fast gar nicht in Wasser, Äther, Benzol; sie ist auch löslich in konz. Salzsäure.

Analyse: 0,1501 g gaben 0,2937 CO_2 — 0,0829 H_2O.
$C_{14}H_{19}O_4N_2Cl$ Ber. C: 53,42 H: 6,04 %
Gef. 53,37 6,14

Spaltung durch Salzsäure.

Die Lactopheninverbindung wurde wie das entsprechende Phenacetinderivat durch verd. Salzsäure verseift und lieferte das gleiche Salz vom Sm.P. 276°.: salzsaures Amidomethyl-p-phenetidin.

Diäthylaminoacetyl-amidomethyl-lactophenin.

$(C_2H_5)_2NCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3—(OC_2H_5)NH.COCHOHCH_3$ (1,4).

Die Base wird aus 10 g der Chloracetylverbindung in 25 g abs. Alkohol und 4,7 g (2 Mol.) Diäthylamin dargestellt, genau so wie bei der Umsetzung des Cloracetylamidomethylphenacetins mit Diäthylamin.

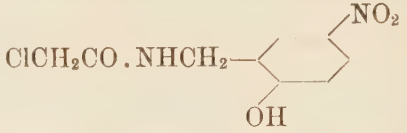
Die Base wird in Essigäther umgelöst und bildet durchsichtige Schuppen □ vom Sm.P. 131/2°. Man bekommt 90 % Ausbeute.

Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Alkohol, Chloroform; leicht in Essigäther, Benzol; schwerer in Aceton; schwer löslich in Äther und sehr schwer löslich in Wasser.

Analyse: 0,2394 g gaben 26 ccm N (11°. 703 mm).

$C_{18}H_{29}O_4N_3$ Ber. N: 11,97 Gef. 11,97 %.

m-Chloracetylamidomethyl-p-Nitrophenol.



Diese Verbindung stellt man aus 11,4 g p-Nitrophenol in 50 g konz. Schwefelsäure und 10 g (1 Mol.) Methylolchloracetamid dar. Sie fällt mit Eis in fester Form aus und läfst sich aus Aceton umkristallisieren. Ausbeute 90—95 %. Die Verbindung schmilzt bei 185/6° und bildet schwachgelbe Nädelchen. Sie löst sich leicht in Alkohol, Aceton; ziemlich schwer in Essigäther und heifsem Wasser; schwer in Benzol; sehr wenig in Äther. — Die alkalische Lösung ist stark gelb gefärbt.

Analyse: 0,1106 g gaben 12 ccm N (21°. 727 mm).
0,2949 g „ 0,1727 AgCl.

$C_9H_9O_4N_2Cl$ Ber. N.: 11,45 Cl: 14,52 %
Gef. 11,34 14,49

Die m-Stellung der Chloracetylamidomethylgruppe ergibt sich aus der Analogie der Verbindung mit dem von Szelinski[1]) dargestellten Benzoylamidomethyl-p-Nitrophenol, für das die Stellung bewiesen wurde.

Ein Versuch, das Chloracetylamidomethyl-nitrophenol mit einem weiteren Molekül Methylolchloracetamid zu kondensieren, hatte keinen Erfolg.

m-Diäthylaminoacetylamidomethyl-p-nitrophenol HCl-Salz.

$HCl, (C_2H_5)_2NCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3—(OH)NO_2.$

10 g der Chloracetylverbindung werden mit 50 g abs. Alkohol und 6 g (2 Mol.) Diäthylamin eine Stunde unter Rückflufs auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verwandelt man das zurückbleibende Öl in das salzsaure Salz, da die Base direkt nicht in fester Form zu gewinnen ist.

1) B. Szelinski, Dissertation München 1904 S. 34.

Man löst das Öl in verd. Salzsäure, filtriert und dunstet im Vakuum ein. Aus dem Rückstand entfernt man das Diäthylaminchlorhydrat durch öfteres Ausziehen mit Chloroform. Das ungelöste Salz wird aus abs. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 10 g. Sm.-P. 199°.

Das Salz bildet weifse Nädelchen; es löst sich sehr leicht in Wasser, leicht in Alkohol, sehr schwer in Chloroform, Aceton; und ist unlöslich in Äther, Essigäther, Benzol.

Analyse: 0,1780 g gaben 0,3213 CO_2 — 0,1032 H_2O.

$C_{13}H_{20}O_4N_3Cl$ Ber. C: 49,13 H: 6,30 %
Gef. 49,23 6,44

Zur Darstellung der freien Base digeriert man das feingepulverte Salz öfters mit wenig alkoholischem Ammoniak, filtriert das Chlorammonium ab und dampft das Filtrat ein. Den Rückstand zieht man einigemale mit wenig abs. Alkohol aus (kalt), dampft wieder ein, und kristallisiert die Base aus abs. Alkohol um. Sm.-P. 150°; gelbe Nädelchen.

Der Körper löst sich leicht in Alkohol, Wasser, in den übrigen Lösungsmitteln fast gar nicht. Die salzsaure Lösung ist ganz farblos und gibt mit einem Tropfen überschüssiger Lauge scharfen Farbenumschlag.

Bis-monochloracetylamidomethyl-p-nitrophenetol.

$$ClCH_2CO.NHCH_2 > C_6H_2 < \begin{matrix} NO_2 & 1 \\ OC_2H_5 & 4 \end{matrix}$$
$$ClCH_2CO.NHCH_2$$

Die Verbindung wird in bekannter Weise aus 6,8 g p-Nitrophenetol in 50 g konz. Schwefelsäure und 10 g (2 Mol.) Methylolchloracetamid dargestellt. Sie entsteht auch, wenn man nur 1 Molekül Methylolchloracetamid verwendet zur Kondensation. Das Produkt fällt auf Eis in fester Form aus. Nach dem Trocknen wird es wiederholt mit Äther ausgezogen (p-Nitrophenetol) und dann mit Sprit umgelöst. Ausbeute 80 %. Sm.-P. 184°.

Die Verbindung bildet fast farblose, verfilzte Nädelchen und löst sich leicht in Aceton, Essigäther, ziemlich leicht in Alkohol, schwer in Chloroform; sehr schwer in heifsem Wasser und kaum in Äther, Benzol.

Analyse: 0,2100 g gaben 0,3416 CO_2 — 0,0875 H_2O.
0,2340 g „ 24 ccm N (20°. 720 mm).
0,2687 g „ 0,2027 AgCl.

$C_{14}H_{17}O_5N_3Cl_2$ Ber. C: 44,45 H: 4,50 N: 11,11 Cl: 18,78 %
Gef. 44,36 4,63 11,10 18,66

Bis-diäthylaminoacetylamidomethyl-p-nitrophenetol.

$[(C_2H_5)_2NCH_2CO.NHCH_2]_2{=}C_6H_2{-}(OC_2H_5)NO_2$ (1,4).

10 g der Chloracetylverbindung werden mit 100 g abs. Alkohol und 15 g (4 Mol.) Diäthylamin eine Stunde unter Rückfluſs auf dem Wasserbad erwärmt. Man verdampft dann den Alkohol, löst den Rückstand in verd. Salzsäure, filtriert und fällt mit Ammoniak. Das ausgefallene Produkt wird aus einer Mischung von Essigäther und Äther umkristallisiert. Man erhält 90 % desselben in weiſsen langen Nadeln von Sm.-P. 118/9°.

Die Base löst sich sehr leicht in Alkohol, Aceton, Choroform, Benzol; leicht in Essigäther; schwerer in h. Wasser, sehr schwer in Äther.

Analyse: 0,1058 g gaben 14,5 ccm N (9°. 710 mm).

$C_{22}H_{37}O_5N_5$ Ber. N: 15,52 Gef. 15,40 %.

Spaltung durch Salzsäure.

Bis-amidomethyl-p-nitrophenetol, HCl-Salz.

$(HCl, NH_2CH_2)_2C_6H_2{-}(OC_2H_5)NO_2$.

3 g der Chloracetylverbindung werden mit verd. Salzsäure übergossen und 2 Stunden am Rückfluſskühler gekocht. Das Salz wird durch Eindampfen zur Trockene gewonnen und aus verd. Alkohol umgelöst. Die Ausbeute ist fast gleich der berechneten.

Das Salz verkohlt bei hoher Temperatur ohne zu schmelzen.

Es ist in Wasser leicht löslich, in Äther unlöslich; im übrigen sehr schwer löslich.

Analyse: 0,3320 g gaben 0,3150 AgCl.

$C_{10}H_{17}O_3N_3Cl_2$ Ber. Cl: 23,83 %. Gef. 23,47 %.

Oxydation der Verbindung.

p-Nitrophenetol-dicarbonsäure.

$NO_2(C_2H_5O).C_6H_2(COOH)_2$.

Eine Probe des salzsauren Bisamidomethyl-p-nitrophenetols wurde im Reagierglas mit Natronlauge und Permanganatlösung geschüttelt, bis kein Farbenumschlag mehr eintrat, auch nicht beim Erwärmen auf dem Wasserbad. Der Überschuſs des Oxydationsmittels wurde durch Alkohol zersetzt, die Flüssigkeit filtriert und angesäuert.

Das ausgefallene weiſse Pulver schmolz bei 176°. Es war leicht löslich in Alkalien, unlöslich in Säuren, löslich in heiſsem Wasser. Die Substanz dürfte darnach die Dicarbonsäure des p-Nitrophenols sein; sie wurde nicht weiter untersucht.

Chloracetylamidomethyl-o-nitrophenol.

$ClCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3—(OH)NO_2$ (1,2).

Die Verbindung wird dargestellt aus 16,9 g O-Nitrophenol in 100 g konz. Schwefelsäure und 15 g (1 Mol.) Methylolchloracetamid (wie beschrieben). Sie fällt mit Eis fest aus und wird in Sprit umgelöst[1]). Sie bildet hellgelbe Nädelchen (Ausbeute 90—95 %) und schmilzt bei 106/7°.

Die Verbindung löst sich leicht in h. Alkohol, Essigäther, Aceton, Benzol, Chloroform; etwas schwerer in h. Wasser; wenig in Äther. Die alkalische Lösung ist stark rotgelb gefärbt und läfst sich deutlich von der hellgelben Lösung des p-Derivates unterscheiden. Die Verbindung geht mit Wasserdampf über, ist jedoch schwerer flüchtig als O-Nitrophenol.

Analyse: 0,1735 g gaben 0,2805 CO_2 — 0,0593 H_2O
0,1938 g „ 20,9 ccm N (19°. 715 mm).

$C_9H_9O_4N_2Cl$	Ber.	C: 44,17	H: 3,68	N: 11,45 %
	Gef.	44,09	3,80	11,65

Chloracetylamidomethyl-brenzkatechin.

(1,2-Dioxy-chloracetylbenzylamin.) $ClCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3<\begin{matrix}OH\ ^1\\OH\ ^2\end{matrix}$

Man löst 26 g Brenzkatechin und 30 g (1 Mol.) Methylolchloracetamid in 100 g Wasser, setzt (kalt) 10 ccm konz. Salzsäure zu und läfst 4—6 Tage stehen. Die Abscheidung des Reaktionsproduktes beginnt nach 1—2 Tagen und wird durch Reiben mit dem Glasstab gefördert. Die filtrierte Kristallmasse wird mit Wasser gewaschen und ist dann fast rein. Aus dem Filtrat gewinnt man durch Verdunstung des Wassers (an warmer Luft oder im Vakuum) noch weitere Mengen. Die Ausbeute beträgt 50—55 %. Man löst das Produkt in Wasser um. Es bildet farblose Prismen vom Sm.P. 140/1°.

Es löst sich sehr leicht in Alkohol, Eisessig; leicht in Aceton; ziemlich leicht in h. Wasser, Essigäther; sehr schwer in Äther, Chloroform und Benzol.

Die Verbindung ist in reinem, trockenem Zustand gut haltbar; aufserdem färbt sie sich gelb bis schwarz. Aus Alkohol kristallisiert

---

1) Beim Umkristallisieren bleibt ein wenig Substanz ungelöst, welche bei ca. 200° schmilzt, sehr wenig löslich ist, aufser in Alkalien. Ähnliche Eigenschaften besitzt Methylen-bis-o-nitrophenol (D.R.P. 72490 B. 27 R. 226).

sie gewöhnlich in gelblichen Kristallen. Die alkalische Lösung wechselt die Farbe von Gelbrot zu Braun. Eisenchlorid färbt die wässerige Lösung schwärzlichgrün; durch Verdünnung mit dest. Wasser wird die Färbung smaragdgrün, mit Brunnenwasser violett.

Analyse: 0,1819 g gaben 0,3354 CO_2 — 0,0800 H_2O.

$C_9H_{10}O_3NCl$ Ber. C: 50,12 H: 4,64
Gef. 50,29 4,97

Spaltung durch Salzsäure.

1,2-Dioxy-benzylamin, HCl-Salz.

HCl, $NH_2CH_2—C_6H_3=(OH)_2$ (1,2).

10 g der Chloracetylverbindung werden mit 10 g konz. Salzsäure in 30 g Wasser 2 Stunden am Rückflufskühler gekocht. Das beim Eindampfen zurückbleibende Salz wird zur Entfernung von bräunlicher Schmiere mit Aceton digeriert, filtriert und mit Aceton gewaschen. Zur weiteren Reinigung löse man es in Methylalkohol, setze Chloroform zu bis zur Trübung und erwärme zum Sieden. Beim Abkühlen und Reiben der Glaswand fällt das Salz aus. So gereinigt läfst es sich aus Methylalkohol umkristallisieren. 7 g. Sm.P. 169°. Das Chlorhydrat bildet weifse Nadeln und löst sich sehr leicht in Wasser, leicht in Methylalkohol; ziemlich schwer in Alkohol, sonst ist es unlöslich.

Die Farbenreaktionen sind dieselben wie die der Chloracetylverbindung. Chlorsilber wird momentan geschwärzt.

Analyse: 0,1988 g gaben 14,8 ccm N (16°, 713 mm) — für $C_7H_{10}O_2NCl$ Ber. N: 7,98 Gef. N: 8,14 %.

Verwendet man zur Spaltung einen gröfseren Überschufs an Salzsäure und Wasser, so färbt sich die Flüssigkeit bald schwarz beim Kochen. Das durch Eindampfen erhaltene Produkt besteht zum guten Teil aus einer schwarzen Schmiere, welche durch Aceton entfernt werden kann. Das ungelöst bleibende Salz entwickelt mit Natronlauge etwas Ammoniak (aus $ClNH_4$ als Zersetzungsprodukt) und gibt eine Ausscheidung von bräunlichen, unlöslichen Flocken, im Gegensatz zum Dioxybenzylaminchlorhydrat. Es ist leicht löslich in Wasser, aber schwer löslich in Methylalkohol, sehr schwer löslich in Alkohol; sonst unlöslich. Es zersetzt sich bei ca. 270°.

An feuchter Luft wird es schwärzlich, auf der Haut tiefschwarz. Weitere Untersuchung wurde nicht vorgenommen.

Verwendet man alkoholische Salzsäure zur Spaltung, so bildet sich das salzsaure Dioxybenzylamin und Chloressigester.

Metaborsaures Diäthylaminoacetyl-amidomethyl-brenzkatechin.

BO_2H, $(C_2H_5)_2NCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3(OH)_2$ (1,2).

10 g Chloracetylamidomethyl-brenzkatechin werden fein gepulvert mit 30 g Essigäther übergossen. Dann setzt man 7 g (2 Mol.) Diäthylamin zu und erwärmt unter Rückfluſs schwach auf dem Wasserbad. Es entsteht eine Lösung, welche sich bald trübt durch Abscheidung eines farblosen Öles. Man dampft sofort den Essigäther ab und wäscht den dickflüssigen Rückstand mit Wasser, um das Diäthylaminchlorhydrat zu entfernen. Dann nimmt man ihn mit Äther auf.

Die ätherische Lösung trocknet man mit Natriumsulfat; der Äther wird abdestilliert und das zurückbleibende Öl: Diäthylaminoacethyl-amidomethylbrenzkatechin in Essigäther und etwas abs. Alkohol gelöst. Kleine Portionen der Lösung werden einzeln mit viel Essigäther verdünnt und unbeachtet einer Trübung nach und nach mit einer Auflösung von Borsäure in Essigäther und wenig abs. Alkohol versetzt unter fortwährendem Schütteln. Das borsaure Salz fällt in voluminösen Flocken aus. Man vereinigt dann die Portionen und kocht das Ganze einige Minuten. Der ungelöst bleibende Niederschlag wird warm filtriert, unverzüglich mit warmem Essigäther auf der Nutsche gewaschen und rasch auf Ton getrocknet. Man erhält ca. 5 g eines weiſsen, amorphen Pulvers, welches sich bei hoher Temperatur ohne zu schmelzen zersetzt.

Es löst sich leicht in Methylalkohol, etwas schwerer in Wasser und Alkohol. Es verklebt leicht durch Feuchtigkeit und bildet dann eine klebrige Masse, welche sich sehr langsam löst. Deshalb stellt man eine wässrige Lösung am besten her, indem man das Salz in wenig Methylalkohol löst und dann das Wasser zusetzt.

Analyse: 0,1368 g gaben 0,2659 CO_2 — 0,0861 H_2O.

$C_{13}H_{21}O_5N_2B$	Ber. C:	52,70	H: 7,09%
	Gef.	53,00	6,99

Chloracetylamidomethyl-guajacol.

(o-Oxymethoxy-chloracethylbenzylamin.)

$$ClCH_2CO.NHCH_2—C_6H_3\begin{cases}OCH_3 & ^1\\ OH & ^2\end{cases}$$

5 g Guajacol und 5 g (1 Mol.) Methylolchloracetamid werden in 15 ccm Alkohol gelöst und 2 ccm konz. Schwefelsäure unter Kühlung zugesetzt. Die Mischung läſst man unverschlossen eine Woche stehen. Dann gieſst man sie auf Eis und schüttelt das abgeschiedene Öl mit Essigäther oder Chloroform aus. Man destilliert nun das unan-

gegriffene Guajacol mit Wasserdampf ab, entfernt das Wasser und läfst den öligen Rückstand stehen, bis er (in einigen Tagen) fest wird. Das Produkt scheidet sich in kugeligen Aggregaten ab. Sollte es noch schmierige Beimengungen enthalten, so verreibt man es mit sehr verd. Ammoniak, filtriert und wäscht es mit Wasser. Man löst es in Wasser um. Ausbeute ca. 30 %. Sm.-P. 117—119°.

Die Verbindung bildet feine, weifse Nadeln, welche als Staub heftig zum Niefsen reizen. Sie löst sich sehr leicht in Alkohol, Aceton, Essigäther, Chloroform; leicht in Benzol; ziemlich schwer in h. Wasser; sehr wenig in Äther. Sie löst sich ferner farblos in Alkalien und starker Salzsäure. Die Spritlösung färbt sich mit Eisenchlorid grün.

Analyse: 0,1814 g gaben 0,3472 CO_2 — 0,0887 H_2O
0,2188 g „ 12 ccm N (14°. 718 mm)

$C_{10}H_{12}O_3NCl$ Ber. C: 52,29 H: 5,23 N: 6,10 %
Gef. 52,20 5,43 6,09

Ein anderer Kondensationsversuch wurde so ausgeführt: 1 g Guajacol wurde unter Kühlung in 5 g konz. Schwefelsäure gelöst, dann 1 g Wasser zugesetzt und 1 g Methylolchloracetamid ebenfalls in der Kälte eingetragen und zur Lösung verrührt. Nach 10 Stunden wurde die Flüssigkeit auf Eis gegossen. Es schieden sich rötliche Flocken aus, welche in Alkohol umgelöst bei 222° schmolzen. Die Verbindung (weifse Nädelchen) löste sich in Natronlauge und war chlorhaltig. Sie wurde nicht weiter untersucht; wahrscheinlich war ein Guajacolderivat entstanden mit zwei Chloracetylamidomethylgruppen: $(ClCH_2CO.NHCH_2)_2C_6H_2(OCH_3)OH$.

Kondensationsversuche mit Salzsäure unter den verschiedensten Verhältnissen lieferten die Verbindung vom Sm.-P. 117/19°, aber in sehr geringer Ausbeute.

Bis-monochloracetylamidomethyl-hydrochinon.

$$\begin{matrix} ClCH_2CO.NHCH_2 \\ ClCH_2CO.NHCH_2 \end{matrix} > C_6H_2 < \begin{matrix} OH\ ^1 \\ OH\ ^4 \end{matrix}$$

9 g Hydrochinon und 20 g (2 Mol.) Methylolchloracetamid werden in 100 g Sprit gelöst und 3 ccm konz. Salzsäure zugesetzt. Nach 6 Tagen dampft man die Lösung auf dem Wasserbad ein und digeriert den öligen Rückstand mit Wasser, wobei er sich löst. Die Verbindung scheidet sich beim (mehrtägigen) Stehen ab. Man filtriert und wäscht mit Wasser. Man erhält nach dem Umkristallisieren in verd. Essigsäure 20 % des Körpers in seidenglänzenden, etwas bräunlich gefärbten Nadeln vom Sm.-P. 235°.

Die Substanz löst sich leicht in Essigsäure, sehr schwer in Methyl- und Äthylalkohol, sonst gar nicht. Die alkalische Lösung wird rasch braun.

Die Versuche, Hydrochinon mit nur 1 Molekül Methylolchloracetamid zu kondensieren, führten zum gleichen Körper.

Analyse: 0,1715 g gaben 0,2808 CO_2 — 0,0712 H_2O.

$C_{12}H_{14}O_4N_2Cl_2$ Ber. C: 44,86 H: 4,36 %
Gef. 44,66 4,61

Bis-monochloracetylamidomethyl-pyrogallol.

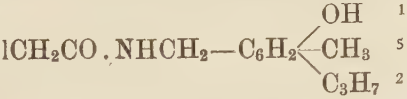
5 g Pyrogallol und 10 g Methylolchloracetamid (= 2 Mol.) werden in Sprit gelöst und 2 ccm konz. Salzsäure zugesetzt. Nach 6 Tagen wird die Lösung eingedampft, der Rückstand mit Wasser verrührt und stehen gelassen. Das ölige Produkt erstarrt allmählich; soweit es gelöst war, scheidet es sich aus. Die feste Verbindung wird mit Wasser gewaschen und in Alkohol umgelöst (ca. 15 % Ausbeute). Sm.-P. 190/1°.

Sie bildet weiße Nädelchen und löst sich leicht in Eisessig, Aceton, Methylalkohol; schwer in Alkohol und h. Wasser; sehr schwer in Benzol, Chloroform; in Äther und Essigäther gar nicht. — Die alkalische Lösung ist dunkelrot und wird durch Verdünnen mit Brunnenwasser prächtig violett, ebenso mit Kalkwasser.

Analyse: 0,1108 g gaben 0,1740 CO_2 — 0,0438 H_2O
0,2750 g „ 0,2311 AgCl.

$C_{12}H_{14}O_5N_2Cl_2$ Ber. C: 42,73 H: 4,15 Cl: 21,07 %
Gef. 42,83 4,39 20,79

Chloracetylamidomethyl-thymol.



Man löst 12,1 g Thymol und 10 g (1 Mol.) Methylolchloracetamid in 50 g abs. Alkohol, setzt 1 ccm konz. Salzsäure zu und läßt 6 Tage stehen. Dann verdampft man den Alkohol und reinigt den öligen Rückstand durch Waschen mit Wasser. Das unveränderte Thymol wird mit Dampf abdestilliert. Der Rückstand wird nach mehreren Tagen fest. Man trocknet ihn auf Ton, digeriert ihn mit Benzol und löst ihn in Chloroform + Benzol um. Ausbeute 20 %. Sm.-P. 152/3°.

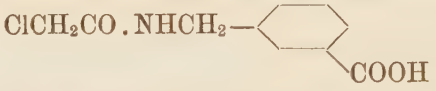
Die Verbindung bildet weifse, verfilzte Nädelchen und löst sich sehr leicht in heifsem Alkohol, Essigäther, Aceton; leicht in Eisessig, h. Benzol, Chloroform; ziemlich leicht in Äther; wenig in kaltem Benzol und in Wasser.

Mit Eisessig und konz. Schwefelsäure erwärmt gibt sie dieselbe Rotfärbung wie Thymol.

Analyse: 0,1841 g gaben 0,4116 CO_2 — 0,1186 H_2O
0,2490 g „ 0,1389 AgCl.

$C_{13}H_{18}O_2NCl$	Ber. C:	61,06	H:	7,05	Cl: 13,89 %
	Gef.	60,98		7,16	13,80

Chloracetyl-benzylamin-m-carbonsäure.



Man löst 10 g Benzoësäure in 100 g warmer konz. Schwefelsäure, bringt die Temperatur auf 50° und trägt 10 g (1 Mol.) Methylolchloracetamid ein, das rasch in Lösung geht. Nach 3tägigem Stehen gieſst man die Lösung auf Eis. Das abgeschiedene Produkt wird bald fest. Man pulvert es fein, wäscht es öfters mit Wasser und zieht nach dem Trocknen die unveränderte Benzoësäure mit Äther aus. Man löst in Sprit um und erhält 10 g der Verbindung in weifsen Nadeln vom Sm.-P. 176°.

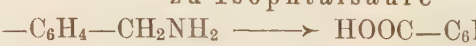
Sie löst sich leicht in Alkohol; schwerer in Aceton, Essigäther, h. Wasser; sehr wenig in Äther, Benzol.

Analyse: 0,2347 g gaben 0,4554 CO_2 — 0,0968 H_2O.

$C_{10}H_{10}O_3NCl$	Ber. C:	52,75	H:	4,40 %	
	Gef.	52,92		4,58	

Konstitutionsbeweis:

Spaltung zu m-Benzylamincarbonsäure und Oxydation zu Isophtalsäure



5 g der Chloracetylverbindung werden mit verd. Salzsäure übergossen, 1 Stunde unter Rückfluſs gekocht und die Lösung zur Trockene verdampft. Das erhaltene Salz wird mit Alkohol gewaschen. Das Chlorhydrat der m-Benzylaminkarbonsäure wurde von Reinglafs (s. theor. Teil I) zuerst dargestellt, besitzt aber wenig charakteristische Eigenschaften.

Deshalb wurde das Salz in Wasser gelöst und oxydiert. Unter Schütteln wurde so lange alkalische Permanganatlösung zugesetzt, bis

deren Farbe auch beim Erwärmen nicht mehr verschwand. Der Überschufs an Permanganat wurde durch Alkohol reduziert, die Flüssigkeit filtriert und angesäuert. Es fielen weifse Flocken aus. Die Verbindung war N-frei, leicht löslich in Soda, sehr schwer in Wasser, leichter löslich in Alkohol; sie schmolz und sublimierte über 300°: Eigenschaften, welche die Isophtalsäure kennzeichnen.

Chloracetylbenzylamin-m-carbonsäure-äthylester.

$ClCH_2CO.NHCH_2—C_6H_4—COOC_2H_5$.

10 g der Säure werden mit 20 g von 2—3 % Salzsäure enthaltendem Alkohol 1—1½ Std. am Rückflufskühler in leichtem Sieden erhalten. Dann gieſst man die Lösung in Wasser. Es fällt ein Öl aus, welches bald fest wird. Man wäscht den Ester mit schwacher Sodalösung und löst ihn in Sprit um. Man erhält 70—75 % der Verbindung in feinen weifsen Nadeln vom Sm.P. 86/7°.

Sie löst sich leicht in den meisten Lösungsmitteln; schwer in h. Wasser.

In ähnlicher Ausbeute bekommt man den Ester, wenn man 1 Teil Säure in 4 Tl. konz. Schwefelsäure unter Kühlung löst und in 4 Tl. abs. Alkohol gieſst. Der Ester fällt dabei teilweise aus. Man läfst das Ganze noch zwei Stunden stehen und fällt dann die Verbindung mit Wasser.

Analyse: 0,1839 g gaben 0,3794 CO_2 — 0,0924 H_2O.

$C_{12}H_{14}O_3NCl$	Ber. C:	56,36	H: 5,48 %
	Gef.	56,27	5,59

n-Piperidinoacetyl-benzylamin-m-carbonsäureäthylester.

$C_5H_{10}N.CH_2CO.NHCH_2—C_6H_4—COOC_2H_5$ (1,3).

Zu einer Lösung von 10 g Chloracetylbenzylaminkarbonsäureester in 25 g abs. Alkohol gibt man 6,7 g (2 Mol.) Piperidin und erwärmt ½ Stunde auf dem Wasserbad unter Rückflufs. Dann verdampft man den Alkohol, wäscht den Ölrückstand mit Wasser und nimmt ihn mit Äther auf. Beim Abdampfen der getrockneten Lösung hinterbleibt die Base als farbloses, dickes Öl, welches in Alkohol und Äther löslich, in Wasser unlöslich ist.

Das salzsaure Salz erhält man durch Lösen der Base in alkoholischer Salzsäure und Reiben mit dem Glasstab. Es scheidet sich rasch ab und wird in Alkohol und Essigäther umgelöst. Sm.-P. 135/6°.

Das Chlorhydrat (75 % Ausbeute) bildet farblose Prismen und löst sich leicht in Wasser, Alkohol, ist unlöslich in Äther, sonst schwer löslich. Es wirkt antipyretisch, aber zugleich giftig.

Analyse: 0,1462 g gaben 0,3198 CO_2 — 0,0997 H_2O.

$C_{17}H_{25}O_3N_2Cl$ Ber. C: 59,91 H: 7,34 %

Gef. 59,70 7,57

Das Jodhydrat entsteht, wenn man die Base mit viel Wasser übergiefst und tropfenweise Jodwasserstoffsäure zusetzt mit Vermeidung eines gröfseren Überschusses. Das Öl löst sich beim Verrühren unter geringer Abscheidung von braunflockigem Perjodid. Man filtriert und dunstet im Vakuum ein. Der Rückstand wird langsam fest und kann in Alkohol-Essigäther umgelöst werden.

Das Salz bildet farblose oder gelbliche Nadeln vom Sm.P. 128°; es löst sich leicht in Wasser, Alkohol, Aceton; schwer in Essigäther, Benzol, Chloroform; sehr schwer in Äther.

Das als Nebenprodukt entstandene Perjodid läfst sich auch darstellen, indem man die Base mit Wasser und Jodlösung verrührt, bis sich alles Öl in braune Flocken verwandelt hat. Aus Alkohol kristallisiert es in rotbraunen Nadeln vom Sm.P. 171°, welche löslich sind in Alkohol, unlöslich in Wasser, Äther, Chloroform.

Durch Erwärmen mit schwefliger Säure geht das Perjodid leicht in das Jodhydrat über.

n-Diäthylaminoacetyl-benzylamin-m-carbonsäureäthylester.

$(C_2H_5)_2NCH_2CO.NHCH_2—C_6H_4—COOC_2H_5$.

10 g Chloracetylbenzylaminkarbonsäureester werden mit 30 g abs. Alkohol und 5,7 g (2 Mol.) Diäthylamin eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Dann verdampft man den Alkohol, löst das zurückbleibende Öl in verd. Salzsäure, filtriert und fällt wieder mit Kaliumkarbonat aus. Die Base wird in Äther gelöst und getrocknet und bleibt beim Abdestillieren desselben als farbloses dickes Öl. Es löst sich in Alkohol, Äther; in Wasser nicht.

Das salzsaure Salz der Base ist sehr hygroskopisch (wie auch andere Salze derselben). Es fällt aus alkoholisch-salzsaurer Lösung der Base mit Äther als Öl aus, welches nur im Exsikkator fest wird und bleibt. Es löst sich schwer in Essigäther.

Pikrat.

$C_6H_2(NO_2)_3OH$, $(C_2H_5)_2NCH_2CO.NHCH_2—C_6H_4—COOC_2H_5$.

Die alkoholische Lösung des Chlorhydrates oder der Base wird mit Pikrinsäurelösung (Alkohol) im Überschufs versetzt; das Pikrat fällt aus und wird mit Alkohol und Äther gewaschen. Man löst es in Alkohol um. Es bildet prächtige, goldgelbe Blätter vom Sm.-P. 143°. Das Salz löst sich leicht in Methylalkohol, Essigäther, Aceton,

Chloroform und h. Alkohol; ziemlich schwer in h. Wasser; sehr wenig in Äther, Benzol.

Analyse: 0,1096 g gaben 13,3 ccm N (16°. 713 mm).
$C_{23}H_{27}O_{10}N_5$ Ber. N: 13,13 Gef. N: 13,26 %.

Bismonochloracetylamidomethyl-salicylsäure.

$$\begin{matrix} ClCH_2CO.NHCH_2 \\ ClCH_2CO.NHCH_2 \end{matrix} > C_6H_2 < \begin{matrix} OH \ ^1 \\ COOH \ ^2 \end{matrix}$$

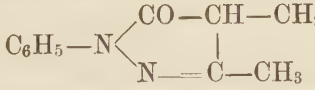
5,7 g Salicylsäure werden in bekannter Weise in 30 g konz. Schwefelsäure mit 10 g (2 Mol.) Methylolchloracetamid kondensiert. Das Produkt fällt mit Eis als zähe Masse aus, welche man öfters mit Wasser, zuletzt mit warmem, durchrührt. Es erstarrt langsam. Man pulvert es fein und zieht die unveränderte Salicylsäure mit Äther aus. Durch Umlösen in viel Wasser bekommt man schöne, weifse Nadeln vom Sm.-P. 196/7°.

Die Säure (ca. 40 % Ausbeute) löst sich sehr leicht in Alkohol, ziemlich schwer in Aceton, sehr schwer in Wasser; sonst ist sie kaum löslich. Sie wird auch von konz. Salzsäure aufgenommen. Eisenchlorid färbt ihre Lösung prächtig violett.

Analyse: 0,1339 g gaben 0,2202 CO_2 — 0,0498 H_2O.
0,2276 g „ 17,4 ccm N (19°, 713 mm).
$C_{13}H_{14}O_5N_2Cl_2$ Ber. C: 44,70 H: 4,01 N: 8,02 %
Gef. 44,85 4,13 8,23

Versuche, die Salicylsäure mit nur 1 Molekül Methylolchloracetamid zu kondensieren, führten zu der gleichen Verbindung[1]), der zweifach substituierten Oxysäure.

4-Chloracetylamidomethyl-1-phenyl-3-methylpyrazolon.



Diese Verbindung wird nach dem allgemeinen Verfahren aus 2,8 g 1,3-Phenylmethylpyrazolon in 10 g konz. Schwefelsäure und 2 g (1 Mol.) Methylolchloracetamid dargestellt. Die auf Eis gegossene Lösung wird mit Kaliumkarbonat neutralisiert. Das so abgeschiedene Produkt ist zum Teil halb fest, wird aber bald fest. Man löst es in Sprit um, wobei eine kleine Menge Substanz ungelöst bleibt, welche aus Alkohol umkristallisiert bei 213° schmilzt und in Alkohol schwer

1) Die Säure wurde auch mit Diäthylamin umgesetzt. Die entstandene Bis-diäthylaminoacetylamidomethyl-salicylsäure, ein leichtlösliches, anästhesierendes, dickes Öl, konnte nicht durch Salzbildung in feste Form gebracht werden.

löslich ist. Sie wurde nicht weiter beachtet. Die Hauptmenge wird dann in viel Wasser umgelöst. Man erhält 3 g.

Die Verbindung schmilzt bei ca. 187°; wenn man aber bei 181° anhält und längere Zeit wartet, so schmilzt sie schliefslich bei dieser Temperatur. Sie kristallisiert aus Wasser in weifsen, zu Sternen gekreuzten Nadeln. Aus Alkohol läfst sich der Körper nicht weifs erhalten, sondern gelb bis rot; diese Farbe nimmt er auch beim Liegen an feuchter Luft allmählich an. Mit Eisenchlorid gekocht gibt er nicht mehr die Farbstoffreaktion des Phenylmethylpyrazolons, was auf Substitution an der Methylengruppe schliefsen läfst.

Die Verbindung löst sich leicht in Eisessig, Salzsäure und Alkalien, ziemlich leicht in Alkohol, sehr schwer in Wasser; sonst ist sie kaum löslich.

Analyse: 0,1276 g gaben 0,2610 CO_2 — 0,0639 H_2O.

$C_{13}H_{14}O_2N_3Cl$ Ber. C: 55,81 H: 5,01 %

Gef. 55,79 5,56

Kondensation von Antipyrin mit Methylolchloracetamid.

15 g Antipyrin wurden in 50 g Wasser und 10 g konz. Salzsäure gelöst und 10 g Methylolchloracetamid eingetragen, welches sich schnell löst. Nach 5 Tagen wurde die Flüssigkeit mit Kaliumkarbonat unter Kühlung neutralisiert. Beim Reiben schieden sich 2 g des Reaktionsproduktes ab. Die neutrale Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand mit wenig Wasser digeriert. Es blieben 13 g zurück. Die Verbindung wurde aus Alkohol und Wasser umkristallisiert. Sie schmilzt bei 187° und bildet grofse Tafeln oder würfelähnliche Formen.

Der Körper löst sich sehr leicht in Methylalkohol, Eisessig, leicht in abs. Alkohol, schwerer in Sprit, sehr schwer in h. Wasser, Essigäther; kaum in Äther, Benzol, Chloroform.

Er löst sich schwer in Salzsäure von 20 %, leicht in konzentrierter und wird durch Wasser langsam wieder ausgefällt.

Er ist chlorhaltig und gibt die Reaktion des Antipyrins mit Eisenchlorid (Rotfärbung), reagiert aber nicht auf salpetrige Säure, ein Zeichen, dafs die Methingruppe besetzt ist. Mit konz. Schwefelsäure übergossen, entwickelt er schon in der Kälte reichlich Salzsäure.

Spaltung mit Salzsäure.

Das Antipyrinderivat wurde eine Stunde mit verd. Salzsäure auf dem Wasserbad erhitzt. Das nach dem Verdampfen der Flüssigkeit

zurückbleibende Salz wurde in Wasser aufgenommen und mit Soda zerlegt. Es fiel eine Base in weifsen Flocken aus, welche aus Alkohol und Wasser umgelöst glänzende Blätter bildete und bei 154° schmolz.

Sie war leicht löslich in Alkohol und Salzsäure, sehr schwer in Wasser.

Die Analyse der beiden Substanzen stimmte nicht auf die erwarteten Verbindungen: Chloracetylamidomethylantipyrin und die freie Base: Amidomethylantipyrin; auch nicht auf mehrfach substituierte Derivate. Ihre Konstitution konnte nach den vorläufigen Untersuchungen nicht festgestellt werden. Das Studium dieser Körper wird fortgesetzt.

Analysen: I. Cl-haltige Verbindung	Für $C_{14}H_{16}O_2N_3Cl$		
	Ber.	Gef. I.	II.
0,1775 g gaben 0,3906 CO_2 — 0,1249 H_2O	C: 57,24	60,02 %	
0,1291 g „ 15,7 N (14° 723 mm)	H: 5,45	7,82	
0,2458 g „ 0,0504 AgCl	N: 14,31	13,60	
0,1804 g „ 0,0364 AgCl	Cl: 12,10	4,99	5,07

II. Spaltungsbase	Für $C_{12}H_{15}ON_3$	
	Ber.	Gef.
0,1877 g gaben 0,4827 CO_2 — 0,1090 H_2O	C: 66,36	70,14 %
0,1401 g „ 17,8 N (15° 723 mm)	H: 6,91	6,45
	N: 19,36	14,15

empir. Formeln: I. $C_{36}H_{56}O_6N_7Cl$
II. $C_{20}H_{22}O_2N_{10}$

Verschiedene Versuche.

Versuche, Methylolchloracetamid mit einigen andern Körpern zu kondensieren, verliefen teils anormal, teils resultatlos. Die Kondensation mit

Benzamid lieferte unter Anwendung von Schwefelsäure, Salzsäure oder alkoholischem Kali stets Methylendibenzamid $CH_2(NHCOC_6H_5)_2$.

p-Amidobenzoësäureester gab unter wechselnden Bedingungen chlorfreie, in Lauge unlösliche Körper, aus welchen eine einheitliche Verbindung nicht isoliert wurde.

p-Nitrobenzoësäure leistete der Substitution hartnäckigen Widerstand; ebenso Dinitrochlorbenzol und Dinitrophenol.

Oxydation des Methylolchloracetamids:

Chloracetyl-amidoformaldehyd.

(Formyl-monochloracetamid) $ClCH_2CO.NH.C\langle^{H}_{O}$

Die Oxydation des Methylolchloracetamid wurde mit Beckmann'scher Mischung[1]) (30 g Kaliumbichromat, 150 g Wasser, 25 g konz. Schwefelsäure), mit freier Chromsäure und mit Permanganat unter verschiedenen Bedingungen versucht; stets war das Resultat dasselbe: geringe Ausbeute. Am besten gelingt die Oxydation, wenn man 20 g Methylolchoracetamid in 90 ccm Beckmann'sche Mischung von 27° oder 100 g Chromsäurelösung (10 % in Wasser) auf einmal einträgt und schüttelt. Das Methylolchloracetamid löst sich, die Temperatur steigt auf ca. 35°. Man hält die Lösung eine Stunde auf 35—40°, läfst dann über Nacht stehen und äthert in der Früh aus (bis der Rückstand einer verdampften Probe des Ätherauszuges nicht mehr auf der Zunge brennt — die Wirkung tritt langsam ein — oder beim Verdampfen auf dem Platinblech keinen stechenden, von CH_2O leicht unterscheidbaren Reiz auf die Nase ausübt). Wenn die Ätherlösung gefärbt ist, schüttelt man sie rasch mit wenig Soda durch. Man trocknet sie mit Chlorkalcium und gewinnt durch Abdestillieren des Äthers die Formylverbindung, ca. 2,5 g. Aus Sprit erhält man sie in derben, körnigen Kristallen, welche sich leicht von denen des Methylolchloracetamids und Chloracetamids unterscheiden lassen. Letztgenannte Verbindungen sind noch im Oxydationsgemisch enthalten.

Der Aldehyd schmilzt bei 89—90° (Sprit). Er ist in allen Lösungsmitteln leicht löslich und gibt keine Bisulfitverbindung. Dampf und Lösung wirken aufserordentlich reizend auf die Schleimhäute. Die Wirkung zeigt sich nicht sofort, aber schon mit sehr kleinen Mengen. Ammoniakalische Silberlösung wird reduziert.

Analyse: 0,1641 g gaben 0,1777 CO_2 — 0,0514 H_2O.

$C_3H_4O_2NCl$ Ber. C: 29,63 H: 3,29 %
Gef. 29,53 3,48

Oxydationsversuche mit Methylol-trichloracetamid waren erfolglos. Es wurde teils nicht angegriffen, teils weiter zersetzt zu Amid, Ammoniak und Säure, Chloroform etc.

1) A. 250 325.

Selbstkondensation der Methylolchloracetamide mit Schwefelsäure.

Bismonochloracetyl-methylendiamin.

$$H_2C<\begin{matrix}NH.COCH_2Cl\\NH.COCH_2Cl\end{matrix}$$

Man löst 10 g Methylolchloracetamid unter Kühlung mit Wasser in 25 g konz. Schwefelsäure und läfst die Mischung über Nacht stehen. Dann tropft man sie auf nicht zu viel Eis, wobei man den Geruch von Formaldehyd wahrnimmt. Die Verbindung fällt aus. Eine kleine Menge läfst sich noch durch Aussalzen der Mutterlauge gewinnen. Das Produkt wird mit wenig, sehr kaltem Wasser gewaschen und in Alkohol umgelöst. Man verwende einen grofsen Überschufs des Lösungsmittels, weil die Substanz sehr leicht auf dem Filter ausfällt. Nach dem Filtrieren destilliere man ihn wieder ab. Das Produkt scheidet sich in prächtigen weifsen Blättern ab. Die Ausbeute beträgt roh 95 %, an reinstem Diamid 80 %. Sm.-P. 175°.

Die Verbindung löst sich leicht in Methylalkohol, Essigäther, h. Wasser; ziemlich leicht in h. Alkohol, Aceton; schwer in Äther, Chloroform, Benzol, kaltem Wasser und Alkohol.

In Alkalien löst sie sich langsam unter Erwärmung und Entwicklung von ammoniakalischem Geruch. Durch Säuren wird sie erst beim Kochen verseift.

Analyse: 0,2011 g gaben 0,2150 CO_2 — 0,0893 H_2O
0,1385 g „ 14,5 ccm N (20°. 723 mm)
0,3378 g „ 0,3912 AgCl.

$C_5H_8O_2N_2Cl_2$	Ber. C: 30,15	H: 4,02	N: 14,07	Cl: 35,68 %
	Gef. 30,11	4,09	13,96	35,90

Bistrichloracetyl-methylendiamin.

(Methylen-bistrichloracetamid.)

$$H_2C<\begin{matrix}NH.COCCl_3\\NH.COCCl_3\end{matrix}$$

Man löst 1 Tl. fein gepulvertes Methyloltrichloracetamid unter Kühlung in 6 Tl. konz. Schwefelsäure. Verwendet man zur Lösung 3 Tl. Schwefelsäure, so fällt das Produkt dabei schon aus, aber so fein verteilt, dafs es schwer auf dem Filter auszuwaschen ist. Man läfst die Mischung über Nacht stehen und tropft sie dann auf Eis. Die Mutterlauge kann mit Kochsalz ausgesalzt werden. Der Niederschlag wird mit Wasser ausgewaschen und aus Alkohol wie die vorhergehende Verbindung umkristallisiert. Ausbeute 85—95 %.

Der Körper schmilzt bei 197° und bildet prächtige weifse Blätter. Er löst sich sehr leicht in Methylalkohol; leicht in heifsem Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform, Essigäther; sehr wenig in kaltem Wasser.

Anm.: Die Verbindung wurde ebenso aus 1 Mol. Trichloracetamidmethylol und 1 Mol. Trichloracetamid erhalten.

Die Verbindung wird durch Alkalilauge in der Kälte, durch Soda in der Wärme oder bei längerem Stehen, durch Säuren erst beim Kochen verseift.

Analyse: 0,2103 g gaben 0,1369 CO_2 — 0,0246 H_2O
0,3897 g „ 0,9918 AgCl

$C_5H_4O_2N_2Cl_6$	Ber. C:	17,80	H:	1,19	Cl: 63,20 %
	Gef.	17,75		1,30	62,96

Methylendiamin.

$$\left(CH_2{<}\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}\right)$$

Verseifung des Bistrichloracetyl-methylendiamins durch Kalilauge.

10 g fein gepulvertes Bistrichloracetylmethylendiamin werden unter Eiskühlung in 50 g Kalilauge (1 : 1) eingetragen. Die Verbindung löst sich beim Umschütteln unter Bildung von einigen Tröpfchen Chloroform. Die Lösung enthält zunächst ein Kalisalz der Trichloracetylverbindung; denn wenn man eine Probe ansäuert (unter Kühlung), so fällt das Amid vom Sm.-P. 197° wieder aus. Nach kurzer Zeit ist das nicht mehr der Fall. Man bemerkt die Ausscheidung von langen weichen Nadeln, welche die Flüssigkeit bald gestehen machen, und alkalische Reaktion der Luft über derselben. Das Gefäfs wird noch 20—30 Min. verschlossen im Eis gelassen; um die Abscheidung möglichst vollständig zu machen, kühlt man zuletzt mit einer Kältemischung. Auf diese Weise kann man 8 g der Substanz gewinnen, welche durch rasches Absaugen isoliert wird.

Sie wurde zur Untersuchung auf Ton getrocknet, in kaltem Methylalkohol gelöst, filtriert und mit Äther gefällt. Die Verbindung zeigt folgendes Verhalten:

Sie ist leicht löslich in Wasser, Methylalkohol, Aceton; schwerer in Chloroform, Alkohol; unlöslich in Äther, Benzol. Die Alkohol-

oder Acetonlösung trübt sich sehr schnell beim Erwärmen durch Abscheidung von Kaliumkarbonat. Mit Äther ausgefällt bildet das Salz kurze Nadeln, aus Wasser umkristallisiert (Verdunsten im Vakuum) sehr lange Nadeln, welche Bündeln von feinen Seidenfäden gleichen.

Beim trockenen Erhitzen stöfst es einen weifsen Rauch und den betäubenden Geruch von Phosgen aus, während eine klare Flüssigkeit destilliert. Mit Säuren zerfällt es in Trichloressigsäure und das Kaliumsalz der angewandten Säure. — Alle diese Eigenschaften sind charakteristisch für das trichloressigsaure Kalium. — Die Analyse gab folgende Zahlen, deren Ungenauigkeit der Beimengung von Karbonat entspricht, welche schwer zu vermeiden ist.

0,3942 g gaben 0,1811 SO_4K_2. Für $Cl_3C.COOK$ (aus Alkohol-Äther)

Ber. K: 19,35 Gef. K: 20,59 %.

Die Verseifung verläuft also der Hauptsache nach gemäfs der Gleichung:

$$CH_2(NH.COCCl_3)_2 + 2KOH = 2Cl_3CCOOK + CH_2(NH_2)_2.$$

Die vom trichloressigsauren Kalium getrennte Lösung, welche Methylendiamin oder Zersetzungsprodukte enthalten mufste, verhält sich folgendermafsen:

Beim Abkühlen und Konzentrieren durch Stangenkali wurde aufser etwas Kaliumtrichloracetat nichts abgeschieden.

(Der Geruch der Flüssigkeit schien zwar eigentümlich, vom Ammoniakgeruch verschieden zu sein, konnte aber auch von dem Zusammenwirken von Chloroform, Ammoniak und Isonitril herrühren.)

Beim schwachen Erwärmen der Lösung trat lebhaftes Sieden ein; es wurde Ammoniak und Isonitril frei; die Entstehung von Isonitril erklärt sich aus der Anwesenheit von Chloroform, Trichloracetat. Die Isonitrilreaktion trat besonders lebhaft ein, wenn eine Probe der Lösung mit Chloroform und Alkohol erwärmt wurde.

Durch Destillation wurde eine Flüssigkeit erhalten, welche aufser Isonitril lediglich Ammoniak enthielt, aber kein Diamin bez. Formaldehyd. Sie wurde mit Benzaldehyd, Benzoylchlorid, Salzsäure, Platinchlorid behandelt, wodurch nur Derivate des Ammoniaks entstanden.

Die Lösung selbst wurde mit verschiedenen Säuren unter Kühlung angesäuert oder neutralisiert und im Vakuum verdunstet. Stets wurde reichlich Formaldehyd frei. Die entstandenen Salze waren solche des Ammoniaks und Kaliums.

Sichere Beweise für die Anwesenheit von Methylendiamin lieferte jedoch die Behandlung der Lösung mit Benzoylchlorid und Diäthylmalonsäurechlorid, welche in folgender Weise zur Anwendung kamen:

1. Benzoylchlorid:

10 g Methylenbistrichloracetamid werden in 50 g Kalilauge unter Kühlung gelöst und dann mit 50 g Wasser verdünnt. Das verschlossene Gefäfs wird nun aus dem Eise genommen und bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, bis eine Probe beim Ansäuern (unter Kühlung) keine Abscheidung mehr gibt. Man schüttelt nun die Lösung mit Benzoylchlorid. Es wird in kleinen Portionen zugesetzt und sofort und andauernd durch Schütteln verteilt. Die Flüssigkeit erwärmt sich rasch. Man kühlt zeitweise etwas und lüftet öfters den Stopfen. Das Produkt scheidet sich als weiche Masse ab. Wenn der Geruch des Chlorids verschwunden ist, setzt man neues Benzoylchlorid zu, bis schliefslich nichts mehr ausgeschieden wird. Um das beurteilen zu können, empfiehlt es sich, zwischen den einzelnen Zusätzen das gebildete Produkt mit dem Glasstab zu zerdrücken, aufzuschütteln und wieder zusammen zu pressen; es läfst sich dann leicht mit dem Glasstab herausnehmen. Man achte stets auf alkalische Reaktion der Flüssigkeit.

Die so gewonnene halbfeste Masse wird mit Wasser gewaschen und mit verd. Sprit durchgerührt, wodurch sie fest und pulverig wird. Man filtrirt, wäscht mit verd. Sprit nach und löst in Alkohol um.

Die Verbindung schmilzt bei 220° und stimmt in allen Eigenschaften (Löslichkeit, Kristallform, Mischprobe etc.) überein mit

Methylendibenzamid $CH_2<\begin{matrix}NH.COC_6H_5\\NH.COC_6H_5\end{matrix}$.

Die Benzoylierung des Methylendiamins wurde auch in der Weise vorgenommen, dafs das trichloressigsaure Kalium abgeschieden und von der konz. Kalilauge getrennt wurde. Das Methylendiamin geht jedoch dabei zu einem guten Teil verloren, da man die konz. Flüssigkeit, die überdies stark gekühlt sein mufs, nur mit der Saugpumpe filtrieren und das Trichloracetat nicht waschen kann. Der Versuch genügte jedoch trotzdem zu dem Nachweis, dafs das Diamin selbständig in der Lösung enthalten war.

Aus 10 g Methylenbistrichloracetamid wurden 4 g = 53 % Methylendibenzamid erhalten. Von dem durch die Verseifung entstandenen Kaliumtrichloracetat wurden 6,9 g isoliert. Das in dem Verseifungsgemisch noch enthaltene Salz (5 g) entsprach 3 g Methylendibenzamid. Man bekam aber 4 g desselben, also um 12 % mehr, folglich war freies Methylendiamin in der Lösung vorhanden.

Bei den Versuchen das Diamin zu isolieren, wurden geringe Mengen von Hexamethylentetramin erhalten. Da nun Duden und

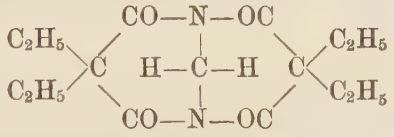
Scharff durch Benzoylierung von Hexamethylentetramin einen Körper vom Sm.-P. 220° dargestellt hatten, so war ein Vergleich des Benzoylierungsproduktes des Methylendiamins mit dieser Verbindung geboten. Ich liefs deshalb Benzoylchlorid unter den gleichen Verhältnissen wie beim Methylendiaminderivat auf Hexamethylentetramin einwirken. Das Resultat entsprach den Angaben von Duden und Scharff. Es entstanden zwei durch Chloroform trennbare Körper: das Tribenzoyltrimethylentriamin (220/1°) $(C_6H_5CO)_3N_3(CH_2)_3$ und das Tribenzoyldiamidodimethylamin (266/7°) $(C_6H_5CO)_3N(NH)_2(CH_2)_2$, welches hier nicht in Frage kommt.

Duden und Scharff[1]) haben den Vergleich zwischen Tribenzoyltrimethylentriamin und Methylendibenzamid selbst auch schon angestellt und eine Tabelle der charakteristischen Unterschiede gegeben. Auch nach dieser Tabelle ergab sich leicht und deutlich die Identität meines Benzoylierungsproduktes mit Methylendibenzamid. Dadurch wurde zugleich bewiesen, dafs das bei den Isolierungsversuchen des Methylendiamins auftretende Hexamethylentetramin nachträglich aus den Zersetzungsprodukten des Diamins, Ammoniak und Formaldehyd gebildet worden war.

2. Methylendiamin und Diäthylmalonylchlorid.

Bisdiäthylmalonyl-methylendiamin.

(Methylen-bisdiäthylmalondiamid.)



4 g Methylenbistrichloracetamid wurden in 20 ccm Kalilauge (1 : 1) und 15 g Wasser bei gewöhnlicher Temperatur gelöst, dann sofort 4 g (ca. 2 Mol.) Diäthylmalonchlorid zugesetzt und lebhaft geschüttelt. Die Mischung erwärmte sich schnell (etwas kühlen) und es schieden sich weifse Blättchen aus. Nachdem der Geruch des Chlorides verschwunden war, wurde das Produkt filtriert, mit Wasser gewaschen und auf Ton abgepreſst. Durch Umlösen in Sprit wurde es gereinigt. Ausbeute 0,7 g.

Die Verbindung bildet prächtig glänzende Blätter □ und schmilzt bei 138°.

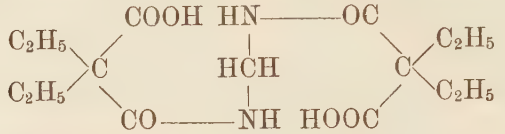
Sie löst sich leicht in Methylalkohol, Äthylalkohol, sehr wenig in Wasser und Äther. Sie ist unlöslich in Alkalien und Säuren und beim Kochen mit denselben in wässeriger Lösung beständig.

1) A. 288, 218.

Analyse: 0,1654 g gaben 0,3706 CO_2 — 0,1159 H_2O.
0,1701 g „ 14,5 ccm N (16°. 729 mm).

$C_{15}H_{22}O_4N_2$	Ber. C: 61,22	H: 7,49	N: 9,52 %
	Gef. 61,11	7,79	9,53

Bisdiäthylmalon-methylendiamidsäure.



Die vom Bisdiäthylmalonmethylendiamid getrennte alkalische Flüssigkeit wurde unter Kühlung mit Salzsäure angesäuert. Es schieden sich beim Reiben der Glaswand weifse Blättchen aus. Nach längerem Stehen war die Abscheidung vollendet. Das Produkt wurde in verd. Essigsäure umgelöst. Ausbeute 0,7 g.

Die Verbindung schmilzt bei 189/90° und bildet glänzende, weifse Schuppen .

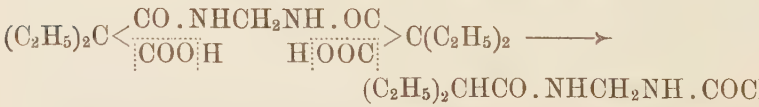
Sie löst sich sehr leicht in Alkohol; ziemlich schwer in Aceton, Essigäther, wenig in Wasser. Sie ist ferner unlöslich in kalt. Säuren, leicht löslich in Soda, Natronlauge, Ammoniak.

Analyse: 0,1030 g gaben 0,2054 CO_2 — 0,0768 H_2O
0,0830 g „ 6,2 ccm N (17°. 728 mm)

$C_{15}H_{26}O_6N_2$	Ber. C: 54,54	H: 7,88	N: 8,49 %
	Gef. 54,39	8,12	8,43

Beim Erhitzen über dem Schmelzpunkt entwickelt die Substanz lebhaft Kohlendioxyd, wird wieder fest und schmilzt dann bei 235°. Es entsteht:

Bisdiäthylacetyl-methylendiamin.



Einhorn und Hamburger[1]) stellten später diese Verbindung aus Formaldehyd und Diäthylessigsäureamid dar, so dafs sie identifiziert werden konnte.

Versuche, das Methylendiamin zu isolieren,

führten stets zu Zersetzungsprodukten desselben: Formaldehyd, Ammoniak oder nachträglich gebildetem Hexamethylentetramin.

1) Privatmitteilung.

Durch Ausschütteln der Verseifungsflüssigkeit mit Äther und Benzol liefs sich das Diamin nicht entfernen. Die Lösungsmittel enthielten nichts. Die Anwendung anderer Solventien wie Chloroform, Essigäther, konnte zu keiner Trennung führen, da trichloressigsaures Kalium von ihnen aufgenommen wird.

Durch Destillation unter gewöhnlichem Druck oder im Vakuum mufs das Diamin zersetzt werden wegen der Anwesenheit des Trichloracetates; es konnte nur Isonitril und Ammoniak im Destillat nachgewiesen werden. Bei niedriger Temperatur (0—27 °) ging nur Ammoniakgas über.

Die Einwirkung von Säuren, auch organischen, ertrug das Diamin nicht; stets trat Zersetzung ein.

Der Versuch, dasselbe durch Kohlensäure zu fassen, wurde unter anderem in folgender Weise ausgeführt:

20 g Methylenbistrichloracetamid wurden wie gewöhnlich verseift. In die Lösung wurde unter Kühlung Kohlensäure eingeleitet bis zur Sättigung und dann zur Verdunstung des Wassers die Flüssigkeit ins Vakuum (Schwefelsäureexsikkator) gestellt. Es wurde beobachtet, dafs die Lösung fortwährend Ammoniak an die Schwefelsäure abgab, ein Zeichen allmählicher Zersetzung des Diamins; vielleicht war dasselbe schon von der eingeleiteten Kohlensäure zerstört worden, so dafs das Ammoniak von der Dissociation sekundären Ammoniumkarbonates herrührte, welches bekanntlich aus primärem in wässriger Lösung entsteht. Nach einigen Tagen schied sich aus der Lösung trichloressigsaures Kalium ab. Es wurde von Zeit zu Zeit wegfiltriert, bis schliefslich nur mehr kohlensaures Salz auskristallisierte, welches sich von den langen Fasern des Trichloracetates leicht unterscheiden liefs. Der trockene Rückstand wurde dann mit verschiedenen Lösungsmitteln in der Kälte ausgezogen, bis er beim Ansäuern keinen Formaldehyd mehr entwickelte. Die Auszüge (mit Essigäther, Alkohol, Chloroform, Äther) wurden verdunstet und liefsen Hexamethylentetramin (neben Spuren von trichloressigsaurem Kalium und Karbonat) in geringer Menge (0,5 g) zurück. Zur entscheidenden Charakterisierung desselben wurde das Pikrat dargestellt und mit einem Kontrollpräparat verglichen. Es zeigte den gleichen Schmelzpunkt, 184 °. Auch die Mischprobe und die Löslichkeitsverhältnisse [1]) kennzeichneten es als Hexamethylentetraminpikrat.

Bei einem solchen Versuche wurde einmal die Ausscheidung von bräunlichen Öltröpfchen in der im Vakuum konzentrierten kohlen-

1) A. 272. 285.

sauren Lösung beobachtet. Sie wurden abgehoben und auf ein Uhrglas gebracht. In einigen Minuten erstarrten sie und erwiesen sich als Hexamethylentetramin, vermengt mit etwas trichloressigsaurem Kalium. Sonst konnte bei der Konzentration der Verseifungsflüssigkeit durch Stangenkali und Abkühlung keine flüssige Abscheidung bemerkt werden.

Alle Versuche, das Methylendiamin zu isolieren, werden durch den störenden Einfluſs des trichloressigsauren Kaliums beeinträchtigt, welches wegen seiner Löslichkeit, auch in organischen Lösungsmitteln und der Cl_3C-Gruppe sozusagen der gefährlichste Feind des Diamins ist, obwohl dieser Gruppe die Darstellung des Methylendiamins in Lösung zu verdanken ist.

Es sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. A. Einhorn, auf dessen Anregung vorliegende Arbeit unternommen wurde, für dessen auſserordentlich liebenswürdige Leitung und Förderung, sowie Herrn Geheimrat Professor Dr. A. v. Baeyer für das meinem Studium zugewendete Interesse den besten Dank auszusprechen.